

Frankfurt 1981

Vergleichende in vitro Untersuchungen
über die antibakterielle Aktivität
von Moxalactam

Schlomo Staszewski
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550820_0048

Aus dem Zentrum der inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Vergleichende in vitro Untersuchungen
über die antibakterielle Aktivität von
M O X A L A C T A M

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Schlomo Staszewski
aus Jaffo/Tel-Aviv

Frankfurt am Main 1981



Dekan: Prof. Dr. med. H.J. Müller

Referent: Prof. Dr. med. W. Stille

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Knothe

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 11. 1981

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Stille
für die Überlassung des Themas und Herrn
Priv.-Doz. Dr. med P.M. Shah für die Betreuung
bei der praktischen Durchführung der Arbeit.
Darüberhinaus danke ich Frau Priv.-Doz. Dr. med.
E. B. Helm für die stets gern erteilten Rat-
schläge bei der Tätigkeit im Labor

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	Seite
1. E I N L E I T U N G	1
2. M A T E R I A L U N D M E T H O D E	5
3. E I G E N E E R G E B N I S S E	9
3. 1. Vergleich der Minimalen Hemmkonzentrationen	9
3. 2. Kinetik der Bakterizidie	21
3. 3. Dosis-Wirkungsrelation der Bakterizidie	28
3. 4. Subinhibitorische Aktivität	32
3. 5. Wachstum-stop Versuche	44
4. D I S K U S S I O N	52
5. Z U S A M M E N F A S S U N G	58
6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	60
7. L E B E N S L A U F	67
8. E H R E N W Ö R T L I C H E E R K L Ä R U N G	68

1. E I N L E I T U N G

Sekundäre Infektionen gehören zu den gefürchtesten Komplikationen chronisch konsumierender Erkrankungen. Ihre Behandlung ist nach wie vor problematisch. Die Schwierigkeiten ergeben sich sowohl aus dem schlechten Allgemeinzustand der Patienten als auch durch das für sekundäre Infektionen typische Erregerspektrum. Da die körpereigene Infektabwehr der Patienten reduziert ist, infizieren sie sich leicht durch die Erreger ihrer eigenen endogenen Bakterienflora. Diese ist gegenüber der Keimflora von Gesunden verändert. Sie enthält zum großen Teil resistente Hospitalstämme, die sich im Verlauf von Kliniksaufenthalten -begünstigt durch invasive Eingriffe und unrationelle Antibiotikatherapie- im Mund und Darm der Patienten angesiedelt haben.

Sekundäre Infektionen bei chronisch konsumierenden Erkrankungen sind häufig Mischinfektionen mit fakultativ pathogenen Keimen. Die wichtigsten im gramnegativen Bereich sind: *E. coli*, *Klebsiella spec.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Indol-positive und -negative *Proteus spec.* sowie *Enterobacter spec.*. Im grampositiven Bereich überwiegen *Staphylococcus aureus* und Enterokokken. (12)

Die früher übliche Behandlung sekundärer, durch fakultativ pathogene Erreger hervorgerufene Infektionen mit klassischen Breitspektrumantibiotika (Ampicillin, Tetracyclin) hat sich als unbefriedigend erwiesen. Nicht ausreichende oder sogar fehlende Wirkung im gramnegativen Bereich führten entweder zu einer weiteren Selektion resistenter Stämme oder aber zwangen zur Anwendung von Substanzen mit toxischen Neben-

wirkungen. Erst in den letzten Jahren sind durch die Einführung neuer Betalaktam-Antibiotika Fortschritte erzielt worden. Besonders zu erwähnen sind hierbei die Acylaminopenicilline (Azlocillin, Mezlocillin) und die Betalaktamase stabilen Cephalosporine (Cefamandol, Cefuroxim, Cefoxitin). Die Acylaminopenicilline sind im gramnegativen Bereich besser wirksam als Ampicillin. Bei der Behandlung von Pseudomonas Infektionen ist Azlocillin dem Carbenicillin und dem Ticarcillin überlegen. Allerdings ist die Stabilität der Acylaminopenicilline gegenüber den Betalaktamasen der gramnegativen Bakterien ungenügend, so daß erhebliche Wirkungslücken gegenüber klinischen Isolaten bestehen. (6)

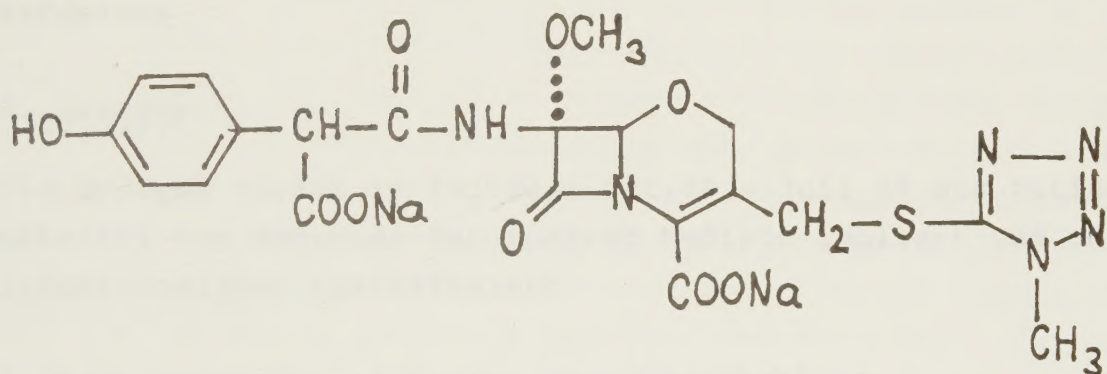
Die Cephalosporine der 3. Generation, Cefamandol, Cefuroxim und Cefoxitin haben nicht nur das Wirkspektrum der klassischen Cephalosporine erweitert, sie sind auch stabil gegenüber den Betalaktamasen von mehrfach resistenten gramnegativen Keimen. Doch haben sie gegenüber Pseudomonas aeruginosa und Enterokokken eine Aktivitätslücke. Die erwähnten Substanzen sind relativ untoxisch und wirken bereits in therapeutischen Dosen bakterizid. Ihr Anwendungsgebiet sind die Mischinfektionen mit häufigem Erregerwechsel und die ungezielte Initialbehandlung lebensgefährlicher Infektionen.

Zur Zeit werden neuere, noch aktivere Betalaktam-Antibiotika erprobt, deren Aktivität im gramnegativen Bereich größer ist als die von Cefamandol, Cefuroxim und Cefoxitin und deren Wirkspektrum auch Pseudomonas aeruginosa erfaßt. Die Standardsubstanz dieser sehr breit wirkenden Betalaktam-Antibiotika ist das Cefotaxim. Die Aktivität dieser

Substanz ist unter anderem auch in einer Dissertation aus dem Infektionslaboratorium des Zentrums der inneren Medizin der Universitätsklinik Frankfurt ausführlich untersucht worden. (30)

Moxalactam (LY127935, 6059-S) ist ein zweiter Repräsentant dieser Gruppe. Es ist ein ringsubstituiertes Cephalosporin, bei dem das Schwefelatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt worden ist. Die Methoxygruppe in der 7-alpha-Position des Betalaktamringes findet sich auch beim Cefoxitin. Die Seitenkette R_1 ist von der des Amoxycillins abgeleitet, während R_2 mit der entsprechenden Seitenkette des Cefamandols identisch ist. Es handelt sich hierbei um eine Tetrazolgruppe, die in der Leber metabolisiert wird und die offenbar mit einer Alkoholintoleranz assoziiert ist. Die Abbildung 1 zeigt die chemische Formel der neuen Substanz.

Abb. 1



Moxalactam (6059-S)

Zur Zeit der Erstellung dieser Arbeit (Okt.78 - Juli 79) waren andere Betalaktam-Antibiotika mit ähnlich weiter Aktivität noch nicht bekannt. Es schien daher von besonderem Interesse zu sein, die Wirkung von Moxalactam gegenüber klinisch relevanten Keimen zu untersuchen.

2. MATERIAL UND METHODE

2. 1. Antibiotika

.....

Die untersuchten Substanzen wurden uns von folgenden Firmen zur Verfügung gestellt:

6059-S	Shionogi
Cephalothin	
Cefamandol	E. Lilly
Cefsulodin	Ciba Geigy
Cefuroxim	
Cefotaxim	Hoechst/Roussel
Cefazolin	Boehringer Mannh.
Cefoxitin	Merck, Sharp & Dohme
Azlocillin	Bayer AG.
Carbenicillin	Pfizer
Piperacillin	Lederle

Die Substanzen wurden vor jedem Versuch nach Vorschrift des Herstellers und unter Berücksichtigung der Aktivitätsangaben aufgelöst.

2. 2. Erreger

.....

Die Erreger wurden im Zeitraum Okt.78 - Juli 79 aus Patientenmaterial des Zentrums der inneren Medizin isoliert und im Infektionslabor identifiziert.

2. 3. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration

.....

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) erfolgte nach der Agar-Verdünnungsmethode.(33) Es wurden Agarplatten

mit DST-Agar der Fa. Oxoid hergestellt, die das zu untersuchende Antibiotikum entsprechend einer Verdünnungsreihe in unterschiedlichen Konzentrationen enthielten. Danach wurden die Platten mit einer vorbebrüteten Erregersuspension beimpft. Die Einsaatmenge betrug $1-5 \times 10^5$ Erreger/ml. Die Beimpfung erfolgte mit dem Multi-point-inoculator der Fa. Denley. Nach einer Bebrütungszeit von 18-24 Std. wurden die Ergebnisse abgelesen. Die MHK ist die kleinste Antibiotikakonzentration, bei der gerade noch kein Erregerwachstum zu sehen ist.

Zur Beurteilung des Effekts unterschiedlicher Einsaatgrößen wurde bei einigen Stämmen die Einsaatmenge verändert. Sie betrug 10^3 bzw. 10^5 bzw. 10^7 Erreger/ml.

2. 4. Kinetik der Bakterizidie

Die Untersuchung der bakteriziden Wirkung der Antibiotika erfolgte nach dem Membranfilterverfahren. Die Methode ist ausführlich bei Klein, (13) Vömel, (32) und Oberzill (20) beschrieben und in unserem Laboratorium modifiziert worden. (24)

Zunächst wurden 0,4 ml einer vorbebrüteten und auf 10^7 Erreger/ml eingestellten Erregersuspension in 39,6 ml ABM₃ Bouillon gegeben. Auch das zu untersuchende Antibiotikum wurde in definierter Konzentration der Bouillon zugegeben. Vor Zugabe des Antibiotikums und jeweils 1, 2, 4, 8 und 24 Std. nach seiner Zugabe wurden dem Bouillon-Pool 2ml entnommen und mit 0,9% NaCl sechsmal jeweils um das 10-fache verdünnt. Ausgehend von der niedrigsten Konzentration wurden jetzt die einzelnen Verdünnungsstufen der Reihe nach mit bakteriendichten Membranfiltern (Oxoid) über eine Wasserstrahlpumpe filtriert. Zur Elimination der im

Filter zurückgebliebenen Antibiotikarückstände wurde mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Die Filter mit den abfiltrierten Bakterien wurden über Nacht auf DST Agarplatten bebrütet. Die Auswertung erfolgte, indem für jedes Zeitintervall die Zeit der überlebenden Keime festgestellt und graphisch aufgetragen wurde. Als Maß für die bakterizide Wirkung eines Antibiotikums diente die Zeit, die es benötigte, um 99% der ursprünglich vorhandenen Keime abzutöten.

2. 5. Dosis-Wirkungsrelation

Die Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsrelation erfolgten ebenfalls mit dem Membranfilterverfahren. Im Unterschied zu den Bakterizidie - Untersuchungen wurden diesmal 90 ml einer vorbebrüteten Erregersuspension gleichmäßig auf 10 Röhrchen verteilt. Die Röhrchen wurden dann mit jeweils 1 ml Antibiotikum aus einer Verdünnungsreihe aufgefüllt, so daß am Ende in jedem Röhrchen eine andere Antibiotikakonzentration vorlag. Die Röhrchen wurden in einem Whirlmixer kurz geschüttelt und nach 2 bzw. 4 Std. Bebrütungszeit zum filtrieren aus dem Brutschrank genommen. Da nicht alle Röhrchen gleichzeitig filtriert werden können, wurden sie in Eiswasser gestellt. Auf diese Weise wurde ein weiteres Auswachsen der Erreger während der Filtrierarbeit verhindert. Die Auswertung erfolgte, indem die gezählten Kolonien den entsprechenden Antibiotikakonzentrationen zugeordnet wurden.

2. 6. Bestimmung der subinhibitorischen Aktivität

Die subinhibitorischen Aktivitäten der Antibiotika wurden mit dem MS-2 Research - Gerät der Fa. Abbott ermittelt. Die Methode

ist bereits in einer früheren Arbeit aus unserem Infektionslaboratorium beschrieben worden. (25) Es wurden Research Cuvetten, die in 11 Kammern unterteilt sind, benutzt. In 10 Kammern wurden jeweils 0,9 ml einer vorbebrüteten Erregersuspension mit $1-5 \times 10^5$ Erreger/ml einpipetiert und mit 0,1 ml Antibiotikum aus einer abnehmenden Verdünnungsreihe auf 1 ml aufgefüllt. Die Antibiotikakonzentrationen wurden so gewählt, daß sie vom 4-fachen bis hin zu einem Bruchteil der entsprechenden MHK reichten. Die 11. Kammer diente als Wachstumskontrolle.

Das MS-2 Gerät ist in der Lage 8 Cuvetten gleichzeitig zu untersuchen, indem es, unter ständigem Schütteln, automatisch die optische Dichte in den Cuvettenkammern abliest. Die am Ende des Versuches vom Gerät gelieferten Kurven ermöglichen einen Vergleich zwischen der Wachstumskontrolle und dem Wachstum der Erreger bei verschiedenen Antibiotikakonzentrationen. Als minimal aktive Konzentration (MAK) bezeichneten wir die kleinste Wirkstoffkonzentration, bei der das Erregerwachstum noch deutlich verzögert wird. (25, 26)

2. 7. Wachstum-stop Versuche

Im Unterschied zu den Subinhibitionsversuchen wurde das Antibiotikum nicht sofort, sondern erst während der logarithmischen Wachstumsphase der Erreger in die Cuvettenkammern des MS-2 Gerätes zugegeben. Da im optimalen Fall der Wachstumsstop unmittelbar nach Zugabe des Antibiotikums einsetzt, bezeichneten wir die kleinste Konzentration, die einen solchen Wachstumsstop am Applikationspunkt bewirkt, als minimal optimale Konzentration (MOK). (26)

3. E I G E N E E R G E B N I S S E

3. 1. VERGLEICH DER MINIMALEN HEMMKONZENTRATIONEN

3. 1. 1. Aktivität von Moxalactam gegenüber klinisch wichtigen Erregern

Moxalactam ist ein stark wirkendes Oxa-Cephalosporin mit breitem Wirkspektrum. Die MHK für die meisten Stämme von *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus spec.* liegen unter 1 mcg/ml. Auch ein Teil der *Enterobacter cloacae* Stämme wird durch Konzentrationen unter 1 mcg/ml gehemmt. Bei den meisten *Enterobacter cloacae* Stämmen jedoch ist die MHK größer, wobei 20% durch Konzentrationen über 16 mcg/ml gehemmt werden. Deutlich schwächer ist die Aktivität von Moxalactam gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*. Abb.2 zeigt die kumulative Verteilung der MHK von Moxalactam gegenüber 239 klinisch isolierten Erregern. *Proteus spec.* (n=52), *Klebsiella pneumoniae* (n=37), *E. coli* (n=49), *Enterobacter cloacae* (n=34), *Staphylococcus aureus* (n=41), *Pseudomonas aeruginosa* (n=41).

Kumulative %

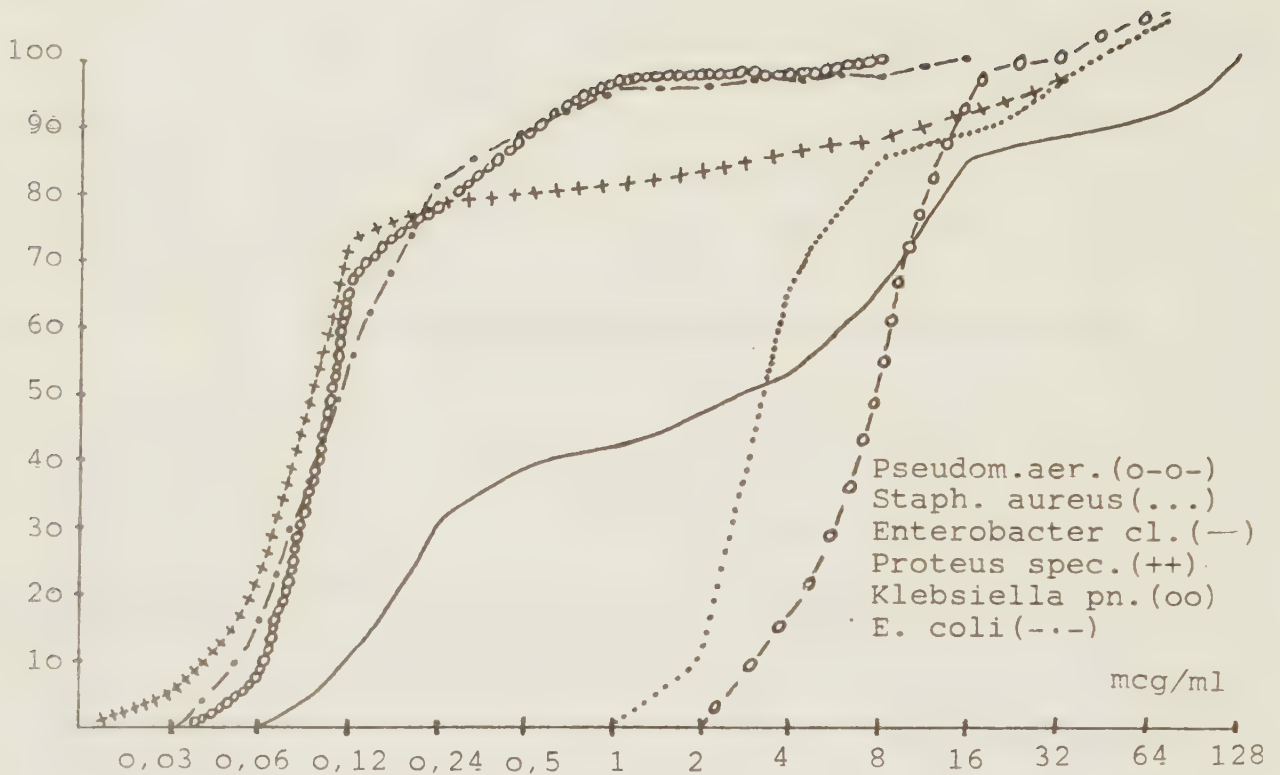


Abb. 2 Kumulative Verteilung der MFK von Moxalactam

3. 1. 2. Vergleich der MHK von Moxalactam mit anderen Cephalosporinen gegenüber klinisch relevanten Erregern

Im vergleich zu den klassischen und den Betalactamase-stabilen Cephalosporinen zeigt Moxalactam eine dem Cefotaxim ähnliche Aktivität. Beide Substanzen sind aktiver als die Vergleichssubstanzen und besitzen außerdem ein breiteres Wirkspektrum. (Tab. 1)

Tabelle 1

Erreger	Anzahl d. getesteten Stämme	%	Minimale Hemmkonzentrationen in mcg/ml					
			6059-S	Cefo- taxim	Cefa- zolin	Cefa- mandol	Cefu- roxim	Cef- oxitin
E. Coli	49	50	0,12	0,03	2	0,5	4	4
		90	0,5	0,5	64	16	16	16
Klebsiella pneumoniae	37	50	0,12	0,03	8	4	2	2
		90	0,5	0,5	128	32	16	64
Proteus spec. 43	43	50	0,12	0,03	4	1	2	4
		90	16	2	>128	16	16	128
Enterobac- ter cloacae	34	50	4	1	128	128	64	128
		90	64	>128	>128	>128	>128	>128
Staphylo- coccus aureus	41	50	4	1	<0,25	0,5	0,5	4
		90	>16	2	8	4	8	16

Vergleich der MHK (mcg/ml), die von Moxalactam und anderen Cephalosporinen benötigt wird, um 50%, bzw. 90% der getesteten Stämme zu hemmen.

Die Proteus Stämme werden von Cefotaxim besser gehemmt als von Moxalactam. Doch ist Moxalactam gegenüber Proteus spec. besser wirksam als die anderen untersuchten Substanzen. Cefazolin, Cefamandol, Cefuroxim und Cefoxitin haben keine nennenswerte Aktivität gegenüber Enterobacter cloacae. Moxalactam und Cefotaxim sind hier wirksamer, wobei Moxalactam die resistenteren Stämme besser hemmt als Cefotaxim. Die Aktivität von Moxalactam gegenüber Staphylococcus aureus ist am ehesten mit der von Cefoxitin vergleichbar. Beide Substanzen wirken hier schwächer als Cefuroxim, Cefamandol und Cefotaxim.

3. 1. 3. Vergleich der MHK von Moxalactam mit anderen Pseudo-
monas-wirksamen Betalactam Antibiotika gegenüber Pseudomonas aer.
.....

Die Betalactamase-stabilen Cephalosporine der 3. Generation sind gegenüber Pseudomonas aeruginosa ebenso inaktiv wie die klassischen Cephalosporine. (21,28) Moxalactam ist neben Cefotaxim bisher das einzige Cephalosporin, das bei starker Wirkung gegenüber Enterobakterien auch eine in vitro Aktivität gegenüber Pseudomonas aeruginosa besitzt. Bei der vergleichenden Untersuchung mit anderen Pseudomonas-wirksamen Betalactam Antibiotika zeigten Moxalactam und Cefotaxim eine bessere in vitro Aktivität als das klassische Pseudomonas-Penicillin, Carbenicillin. Doch erwiesen sich Cefsulodin, Piperacillin und Azlocillin als die weitaus aktiveren Substanzen. In Tabelle 2 wird die Aktivität von Moxalactam mit der von Cefotaxim, Cefsulodin, Piperacillin, Azlocillin und Carbenicillin verglichen.

Tabelle 2

Erreger	Anzahl d. getesteten Stämme	%	Minimale Hemmkonzentrationen mcg/ml					
			6059-S	Cefo- taxim	Cef- sulodin	Pipera- cillin	Azlo- cillin	Carbeni- cillin
Pseudomonas	41	50	10	10	1,25	2,5	5	60
aeruginosa		90	20	20	2,5	5	5	60

Vergleich zwischen den MHK (mcg/ml) von
Moxalactam und anderen Betalactam Antibio-
tika gegenüber Pseudomonas aeruginosa

3. 1. 4. Vergleich der MHK von Moxalactam mit anderen Cephalosporinen gegenüber *Proteus spec.* (Indol positiv)
.....

Bei Analyse aller *Proteus* Stämme zeigen alle Cephalosporine eine relativ gute Aktivität. Dies gilt jedoch nicht, wenn nur die Indol positiven Stämme untersucht werden. (14) Anders als die Vergleichssubstanzen sind Moxalactam und Cefotaxim gegenüber den Indol positiven *Proteus* Stämmen gut wirksam. Sie hemmen auch diejenigen Erreger, die gegenüber den Cephalosporinen der 3. Generation resistent sind. Tabelle 3 enthält die Aktivität von Moxalactam und der Vergleichssubstanzen gegenüber Indol positiven *Proteus* Stämmen.

Tabelle 3

Erreger	StammNr.	6o59-S	Cefotaxim	Cefazolin	Cefamandol	Cefuroxim	Cefoxitin
<i>Proteus</i> I ⁺ 2937		o,125	<o,06	128	8	2	2
<i>Proteus</i> I ⁺ 8597		o,125	<o,015	128	1	16	8
<i>Proteus</i> I ⁺ 1764		o,125	o,03	128	o,5	8	8
<i>Proteus</i> I ⁺ 1688		o,125	<o,125	>128	1	32	8
<i>Proteus</i> I ⁺ 1706		o,25	o,06	>128	16	16	8
<i>Proteus</i> I ⁺ 1921		o,125	o,03	32	8	4	8
<i>Proteus</i> I ⁺ 1933		1	2	16	16	1	16
<i>Proteus</i> I ⁺ 5811		8	4	>128	>128	>128	>128
<i>Proteus</i> I ⁺ 3701		4	4	>128	64	2	>128
<i>Proteus</i> I ⁺ 809		4	4	>128	>128	>128	>128
<i>Proteus</i> I ⁺ 9745		1	o,03	64	4	16	64

MHK (mcg/ml) von 6o59-S, Cefotaxim, Cefazolin, Cefamandol, Cefuroxim und Cefoxitin gegenüber Indol-positiven *Proteus spec.* (*Proteus* I⁺)

3. 1. 5. Vergleich der MHK von Moxalactam und anderen Cephalosporinen gegenüber Cefoxitin-resistenten Enterobacteriaceae (ohne Enterobacter cloacae)

Der Wert eines neuen Antibiotikums zeigt sich besonders in seiner Aktivität gegenüber hoch resistenten Erregerstämmen. Da Cefoxitin unter den Cephalosporinen der 3. Generation das breiteste Wirkspektrum besitzt, schien es besonders interessant zu sein, die Wirkung von Moxalactam gegenüber Cefoxitin-resistenten Erregern zu untersuchen. (MHK/Cefoxitin ≥ 64 mcg/ml) (27)

Erreger	StammNr.	6o59-S	Cefotaxim	Cefazolin	Cefamandol	Cefuroxim
E. Coli	8146	1	1	64	4	32
E. Coli	4372	o,5	o,5	>128	8	32
E. Coli	5588	o,25	o,5	32	64	8
E. Coli	538o	4	2	128	16	32
E. Coli	731	16	16	>128	>128	>128
Klebsiella pn.	6884	o,25	o,125	64	2	4
Klebsiella pn.	6532	o,5	o,06	>128	16	32
Klebsiella pn.	6626	o,125	o,125	32	4	8
Klebsiella pn.	726	1	1	>128	>128	>128
Klebsiella pn.	18oo	8	1	64	32	64
Proteus mir.	663	>16	o,5	16	16	2
Proteus mir.	7174	>16	1	16	16	>128
Proteus mir.	1146	>16	o,5	16	16	4
Proteus mir.	2689	>16	2	8	16	2
Proteus I ⁺	9745	1	o,03	64	4	16
Proteus I ⁺	8o9	4	4	>128	>128	>128
Proteus I ⁺	5811	8	4	>128	>128	>128
Proteus I ⁺	37o1	4	4	>128	64	2

Tabelle 4 MHK (mcg/ml) von 6o59-S, Cefotaxim, Cefazolin, Cefamandol und Cefuroxim gegenüber Cefoxitin-resistenten Enterobacteriaceae

Wie aus Tabelle 4 zu ersehen ist, werden, bis auf eine Ausnahme, alle Cefoxitin-resistenten Stämme von *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* durch Moxalactam und Cefotaxim in Konzentrationen weit unter 16 mcg/ml gehemmt. Cefamandol und Cefuroxim benötigen zum Teil mehr als 16 mcg/ml. Alle Stämme sind Cefazolin-resistent. Auch gegenüber den Cefoxitin-resistenten Indol positiven *Proteus* Stämmen erweisen sich Moxalactam und Cefotaxim als aktivste Substanzen. Im Gegensatz zu den anderen Cephalosporinen liegen ihre MHK bei allen Stämmen unter 16 mcg/ml.

Die beiden Substanzen unterscheiden sich jedoch erheblich in der Aktivität gegenüber Cefoxitin-resistenten *Proteus mirabilis* Stämmen. Diese werden von Moxalactam durch Konzentrationen über- und von Cefotaximkonzentrationen unter 16 mcg/ml gehemmt. Auch Cefazolin, Cefamandol und Cefuroxim sind bei Cefoxitin-resistenten *Proteus mirabilis* Stämmen aktiver als Moxalactam.

3. 1. 6. Verteilung der MHK von Moxalactam und anderen Cephalosporinen gegenüber *Enterobacter cloacae* (Cefoxitin-resistent)
.....

Von den 34 getesteten *Enterobacter cloacae* Stämmen waren 31 Cefoxitin-resistent. In Tabelle 5 wird die Aktivität verschiedener Cephalosporine gegenüber diesen Stämmen verglichen. Wirksamste Substanz ist Moxalactam. 16 mcg/ml hemmen 87% der getesteten Stämme. Es folgt Cefotaxim, das bei der gleichen Konzentration 58% der Stämme hemmt. Die Aktivität der anderen Substanzen ist nur gering.

Tabelle 5

Substanz	>128	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,12 mcg/ml
6059-S	-	3	1	1	6	5	2	2	1	4	7	-
Cefotaxim	5	6	-	2	-	2	1	1	4	2	5	3
Cefazolin	27	-	2	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Cefamandol	15	3	4	1	3	2	2	1	-	-	-	-
Cefuroxim	15	2	2	4	5	2	-	1	-	-	-	-

Verteilung der MHK (mcg/ml) von 6059-S,
Cefotaxim, Cefazolin, Cefamandol und Cefu-
roxim gegenüber Enterobacter cloacae (n=31)
(Cefoxitin-resistent)

3. 1. 7. Aktivität von Moxalactam gegenüber Cefotaxim-resistenten
Enterobacter cloacae Stämmen

Da Cefotaxim bei Enterobacter cloacae keine ausreichende Wirkung besitzt, war die Untersuchung der Aktivität von Moxalactam gegenüber Cefotaxim-resistenten Stämmen von besonderem Interesse.(30) Es fanden sich im Erregerkollektiv 13 Enterobacter cloacae Stämme, deren MHK gegenüber Cefotaxim mehr als 16 mcg/ml betrug, und die gegenüber den Betalactamase-stabilen Cephalosporinen der 3. Generation hoch resistent waren. Acht dieser Stämme wurden von Moxalactam durch Konzentrationen zwischen 6 und 16 mcg/ml gehemmt.(Tab. 6)

Tabelle 6

Erreger	StammNr.	6059-S	Cefotaxim	Cefuroxim	Cefamandol	Cefoxitin	Cefazolin
E-bacter cl.	7208	8	> 32	>128	>128	128	>128
E-bacter cl.	440	8	128	>128	>128	64	>128
E-bacter cl.	143	16	128	>128	>128	128	>128
E-bacter cl.	460	8	128	>128	>128	64	>128
E-bacter cl.	5465	8	128	>128	>128	128	>128
E-bacter cl.	449	64	>128	>128	>128	>128	>128
E-bacter cl.	307	8	128	>128	>128	128	>128
E-bacter cl.	9243	16	128	>128	>128	>128	>128
E-bacter cl.	8550	32	32	>128	>128	>128	>128
E-bacter cl.	201	>64	>128	>128	>128	>128	>128
E-bacter cl.	454	16	128	>128	>128	>128	>128
E-bacter cl.	1269/II	>64	>128	>128	>128	>128	>128
E-bacter cl.	1286	>64	>128	>128	>128	>128	>128

MHK (mcg/ml) von 6059-S und anderen Cephalo-
sporinen gegenüber Cefotaxim-resistenten
Enterobacter cloacae Stämmen (E-bacter cl.)

Die Aktivität von Moxalactam ist hier geringer als gegenüber Cefotaxim-sensiblen Stämmen. Dennoch ist von besonderer Bedeutung, daß Moxalactam die Cefotaximresistenz in gewissem Umfang zu durchbrechen vermag.

3. 1. 8. Aktivität von Moxalactam und anderen Betalactam Antibiotika gegenüber Gentamicin-resistenten Stämmen von *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*

Die Untersuchung der Aktivität von Moxalactam gegenüber Gentamicin-resistenten Stämmen schien besonders wichtig zu sein, da Resistenz gegen Aminoglykoside in gewissem Umfang auch mit erhöhter Resistenz gegen Betalactam Antibiotika assoziiert sein kann. (7) Die Tabellen 7 und 8 enthalten die Aktivität von Moxalactam und anderen Betalactam Antibiotika gegenüber Gentamicin-resistenten Stämmen von *Klebsiella pneumoniae*, bzw. *Pseudomonas aeruginosa*.

StammNr.	6059-S	Cefotaxim	Cefazolin	Cefamandol	Cefuroxim	Cefoxitin
6242	0,125	<0,015	2	4	<0,25	0,25
6094	0,25	<0,015	32	16	2	1
6312	0,25	<0,015	32	64	4	0,5
6093	1	0,125	128	128	8	4
6055	0,125	<0,015	8	16	2	<0,5
6264	0,25	<0,015	8	16	2	0,5
6179	0,5	0,03	32	32	8	4
6035	0,5	0,125	>128	128	8	4

Tabelle 7 MHK (mcg/ml) von 6059-S und anderen Cephalosporinen gegenüber Gentamicin-resistenten *Klebsiella pneumoniae* Stämmen

StammNr.	6059-S	Cefotaxim	Cefsulodin	Piperacillin	Azlocillin	Carbenicillin
1152	5	5	2,5	10	20	125
1160	5	5	0,6	2,5	2,5	30
4304	10	10	1,25	2,5	5	60
1010	10	10	1,25	5	5	60
732	10	5	1,25	2,5	5	30
3216	10	10	1,25	2,5	5	30
3411	10	10	1,25	2,5	5	30
3020	10	10	1,25	2,5	5	30

Tabelle 8 MHK (mcg/ml) von 6059-S und anderen Betalactam Antibiotika gegenüber Gentamicin-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen

Moxalactam ist bereits in sehr niedrigen Konzentrationen wirksam, so daß eine Parallelresistenz mit Aminoglykosiden ausgeschlossen ist. Dasselbe gilt auch für Cefotaxim. Hingegen zeigten einige Klebsiellenstämmen eine Parallelresistenz mit Cefazolin und Cefamandol.

3. 1. 9. Vergleich der MHK von Moxalactam mit anderen Cephalosporinen gegenüber Staphylococcus aureus (Penicillin-resistent)

Penicillinase bildende Stämme von Staphylococcus aureus werden in der Regel durch Cephalosporine ebenso gut gehemmt wie die Penicillin-sensiblen Stämme. Tabelle 9 enthält die Aktivität von Moxalactam, Cefotaxim, Cefazolin, Cefamandol, Cefuroxim und Cefoxitin gegenüber Penicillinase bildenden Staphylococcus aureus Stämmen.

Tabelle 9

StammNr.	6059-S	Cefotaxim	Cefazolin	Cefamandol	Cefuroxim	Cefoxitin
1637	4	1	0,25	0,25	0,5	2
1745	4	1	0,25	0,25	1	2
382	4	1	0,25	0,5	1	2
1735	2	1	0,25	0,25	0,5	2
1658	4	2	0,5	1	1	2
2667	4	2	0,5	0,5	0,5	8
2553	4	2	0,5	0,5	0,5	4
2470	8	2	0,5	1	0,25	4

MHK (mcg/ml) von 6059-S und anderen Cephalosporinen gegenüber Penicillin-resistenten Stämmen von Staph. aureus.

Die Aktivität von Moxalactam gegenüber den untersuchten Stämmen ist geringer als die der Vergleichssubstanzen. Auffälligerweise waren die Moxalactam-resistenten Stämme alle Penicillin-sensibel

3. 1. 10. Die Wirkung unterschiedlicher Einsaatgrößen auf die Aktivität von Moxalactam und Cefotaxim

Die in vitro Aktivität von Betalactam Antibiotika kann in Abhängigkeit von der inokulierten Erregerkonzentration stark variieren, so daß bei der Beurteilung einer neuen Substanz, MHK Bestimmungen bei verschiedenen Einsaatgrößen durchgeführt werden sollten.

Erreger	n	Antibiotikum	Geometrische Mittelwerte der MHK in mcg/ml		
			2×10^7 CFU/ml	2×10^5 CFU/ml	2×10^3 CFU/ml
E. Coli	11	6059-S	0,194	0,117	0,097
		Cefotaxim	0,016	0,014	0,01
Klebsiella pneumoniae	10	6059-S	0,615	0,5	0,144
		Cefotaxim	0,102	0,177	0,038
Proteus spec.	11	6059-S	0,343	0,533	0,117
		Cefotaxim	0,055	0,22	0,01
Staphylococcus aureus	21	6059-S	7,25	5,39	4,14
		Cefotaxim	1,44	1,03	0,72
Pseudomonas aeruginosa	21	6059-S	8,83	6,35	4,14
		Cefotaxim	10,08	5,57	1,87

Tabelle 10 Geometrische Mittelwerte der MHK (mcg/ml) von 6059-S und Cefotaxim bei unterschiedlicher Einsaatgröße. Anzahl der Stämme(n), Colony forming units(CFU)

Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, besteht bei Moxalactam und auch bei Cefotaxim nur ein geringer Inokulum Effekt, wobei Cefotaxim gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* eine größere Abhängigkeit von der Einsaatkonzentration zeigt als Moxalactam.

3. 2. KINETIK DER BAKTERIZIDIE

Die bakterizide Wirkung von Moxalactam und Cefotaxim wurde mit Hilfe der Membranfiltermethode an 10 Stämmen miteinander verglichen. Es sind je zwei Stämme *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *E. Coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Die Antibiotikakonzentrationen entsprachen bei allen Versuchen der doppelten MHK. Die Ergebnisse werden in Tabelle 11 zusammengefaßt und im Text anhand der graphischen Darstellungen diskutiert.

Tabelle 11

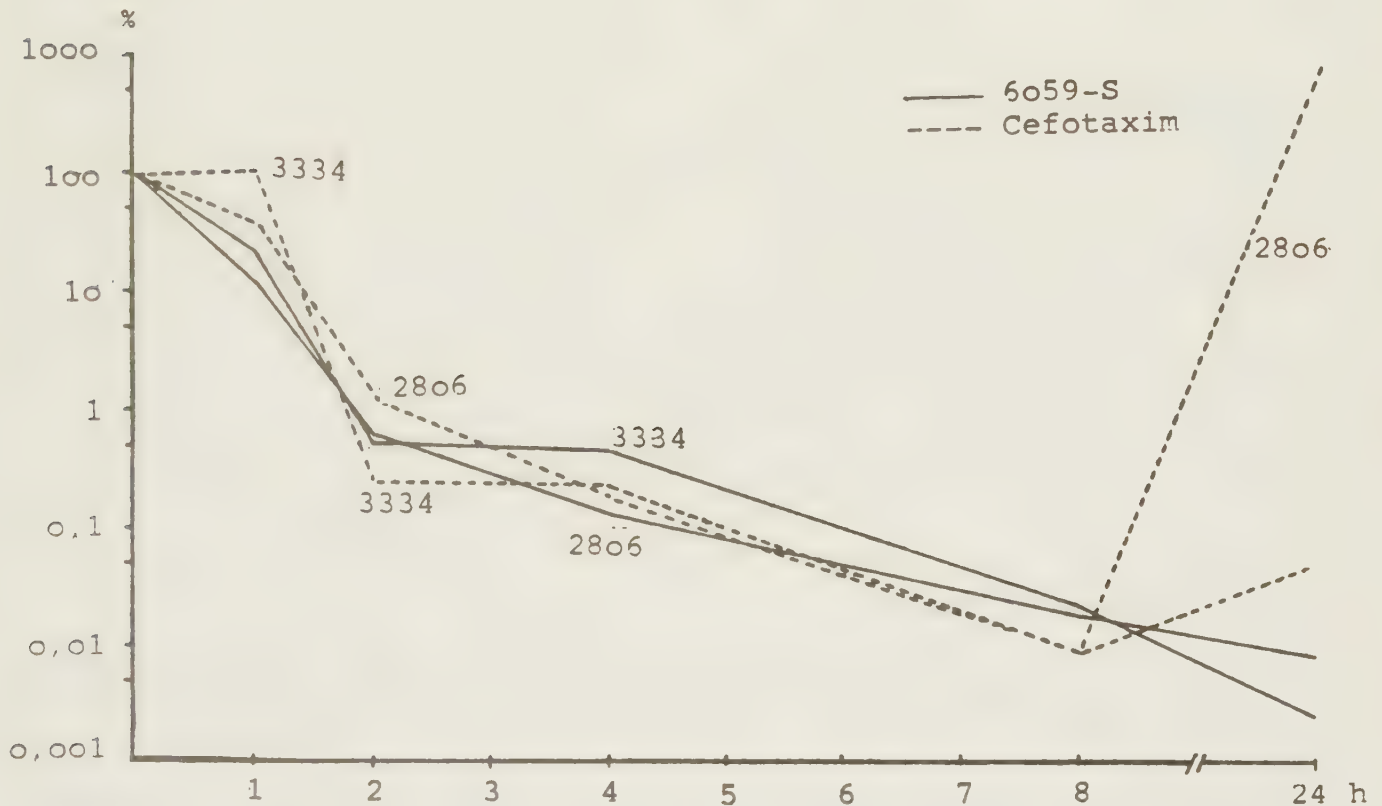
Erreger	StammNr.	Antibiotikum	MHK mcg/ml	Einsaat(CFU/ml)	T99 Min.
Pseudomonas aeruginosa	3334	6059-S	20	$1,5 \times 10^5$	110
		Cefotaxim	10	$1,5 \times 10^5$	105
Pseudomonas aeruginosa	2806	6059-S	20	$1,1 \times 10^5$	110
		Cefotaxim	10	$1,1 \times 10^5$	135
Staphylococcus aureus	1703	6059-S	4	5×10^4	220
		Cefotaxim	1	5×10^4	-
Staphylococcus aureus	1637	6059-S	4	$7,5 \times 10^4$	170
		Cefotaxim	1	$7,5 \times 10^4$	390
Proteus mirabilis	1764	6059-S	0,125	$2,2 \times 10^5$	120
		Cefotaxim	0,03	$2,2 \times 10^5$	240
Proteus mirabilis	1921	6059-S	0,125	$2,2 \times 10^5$	100
		Cefotaxim	0,03	$2,2 \times 10^5$	120
Escherichia Coli	6363	6059-S	0,125	3×10^5	100
		Cefotaxim	0,015	3×10^5	120
Escherichia Coli	956	6059-S	0,125	$3,6 \times 10^5$	95
		Cefotaxim	0,03	$3,6 \times 10^5$	115
Klebsiella pneumoniae	4443	6059-S	0,125	2×10^5	120
		Cefotaxim	0,03	2×10^5	-
Klebsiella pneumoniae	665	6059-S	0,125	$1,8 \times 10^5$	120
		Cefotaxim	0,03	$1,8 \times 10^5$	-

Vergleich der bakteriziden Kinetik von
Moxalactam und Cefotaxim.
99%-ige Abtötungszeit(T99), Colony forming
unit(CFU)

3. 2. 1. Kinetik der Bakterizidie von Moxalactam und Cefotaxim gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*

Gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* zeigen Moxalactam und Cefotaxim eine weitgehend ähnliche Bakterizidie - Kinetik. Dies geht aus Abb. 3 hervor.

Abb. 3



Kinetik der Bakterizidie von 40 mcg/ml Moxalactam, bzw. 20mcg/ml Cefotaxim gegen *Pseudomonas aeruginosa* (3334, 2806)

3. 2. 2. Kinetik der Bakterizidie von Moxalactam und Cefotaxim gegenüber *Staphylococcus aureus*

Bei *Staphylococcus aureus* ist die bakterizide Wirkung von Moxalactam langsamer als bei *Pseudomonas aeruginosa*. Ein Vergleich zwischen den Abb. 3 und 4 zeigt dies deutlich.

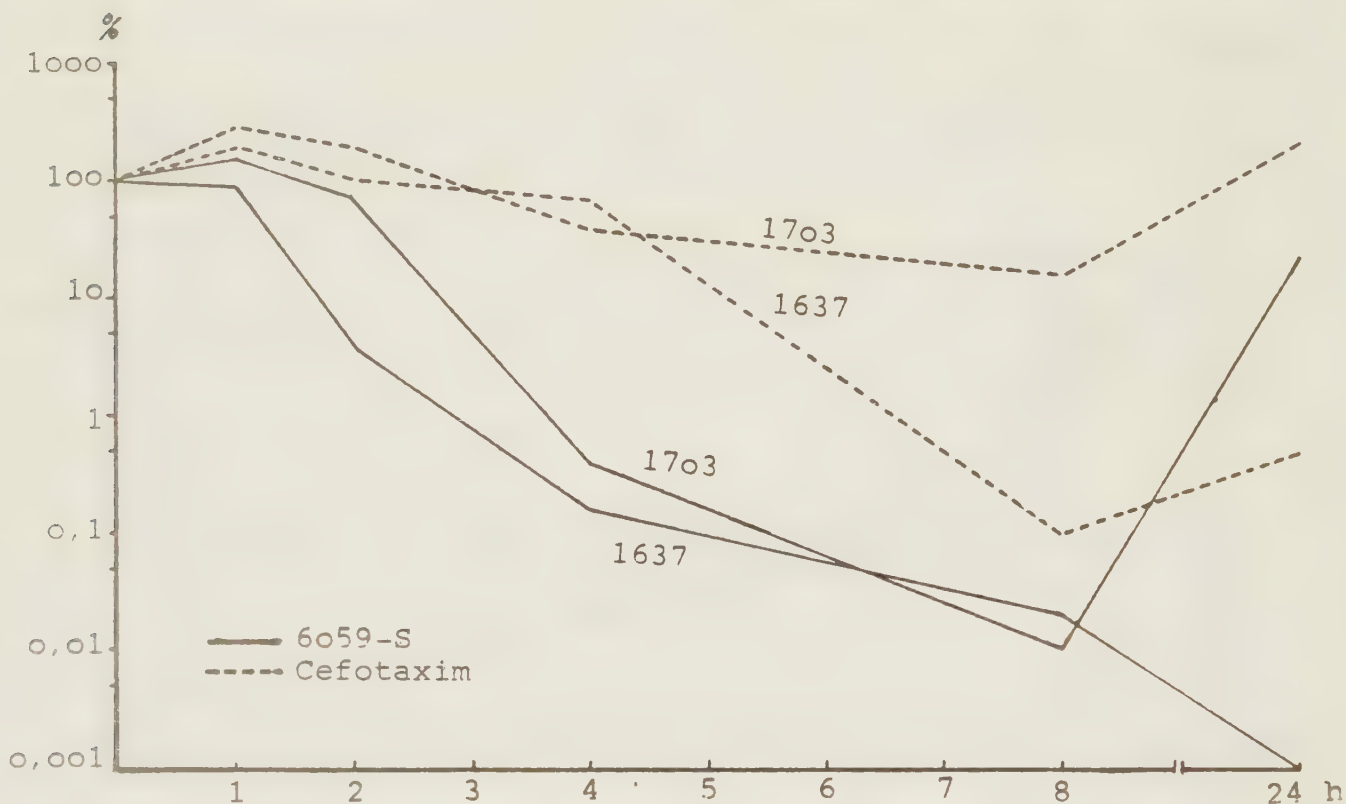


Abb. 4

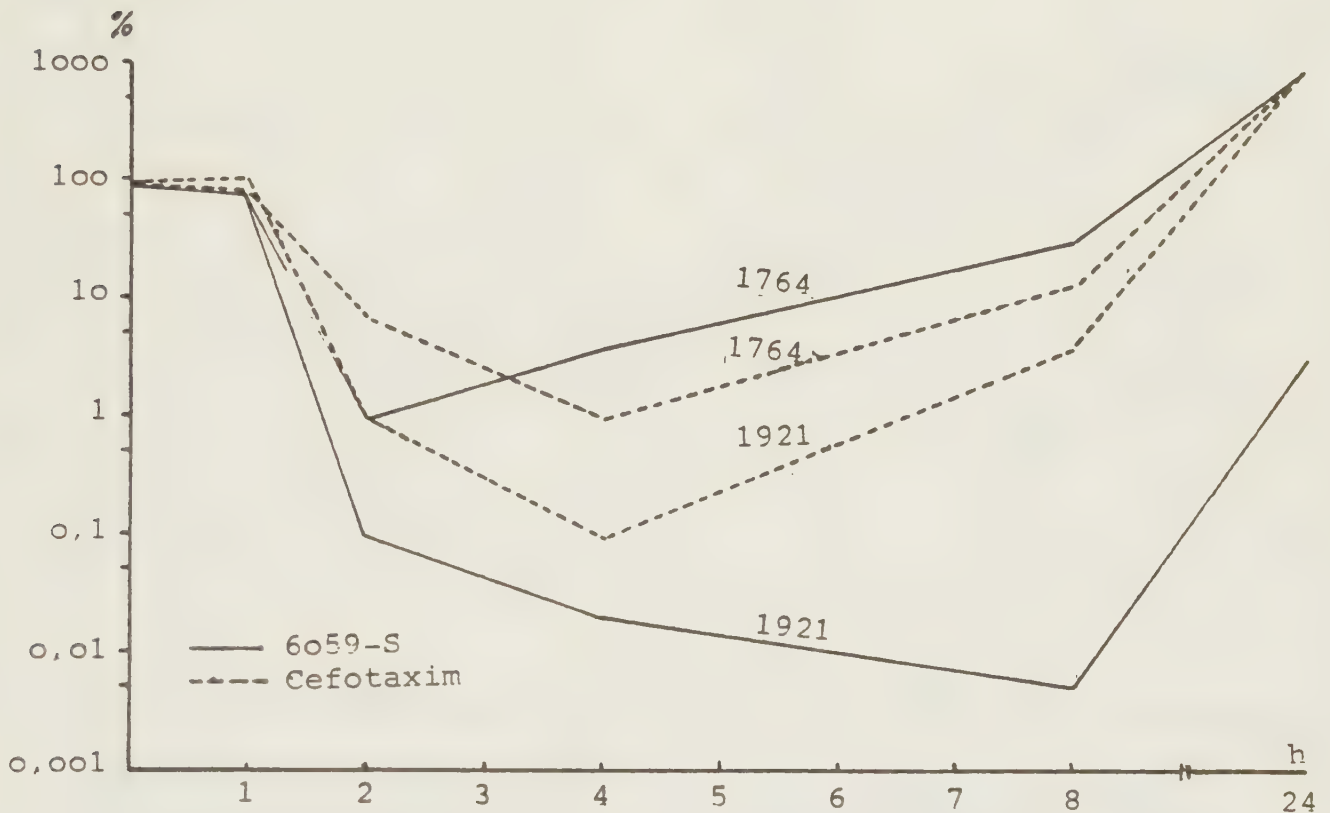
Kinetik der Bakterizidie von 8 mcg/ml Moxalactam, bzw. 2 mcg/ml Cefotaxim gegen *Staph. aureus* (1703, 1637)

Auffallend ist, daß 8 mcg/ml Moxalactam (2xMHK) zu einer deutlich stärker ausgeprägten Bakterizidie führen als 2 mcg/ml Cefotaxim (2xMHK). Der größeren in vitro Aktivität von Cefotaxim steht also die schlechtere Bakterizidie entgegen.

3. 2. 3. Kinetik der Bakterizidie von Moxalactam und Cefotaxim gegenüber *Proteus mirabilis*

Bei *Proteus mirabilis* zeigt die doppelte MHK von Moxalactam in etwa die gleiche Bakterizidie - Kinetik wie die doppelte MHK von Cefotaxim. (Abb. 5)

Abb. 5



Kinetik der Bakterizidie von 0,25 mcg/ml Moxalactam, bzw. 0,06 mcg/ml Cefotaxim gegen *Proteus mirabilis* (1764, 1921)

Moxalactam führt jedoch zu einer etwas schnelleren 99%-igen Keimabtötung als Cefotaxim.

3. 2. 4. Kinetik der Bakterizidie von Moxalactam und Cefotaxim
gegenüber E. coli
.....

Moxalactam besitzt gegenüber E. coli eine bessere bakterizide
Aktivität als Cefotaxim. (Abb. 6)

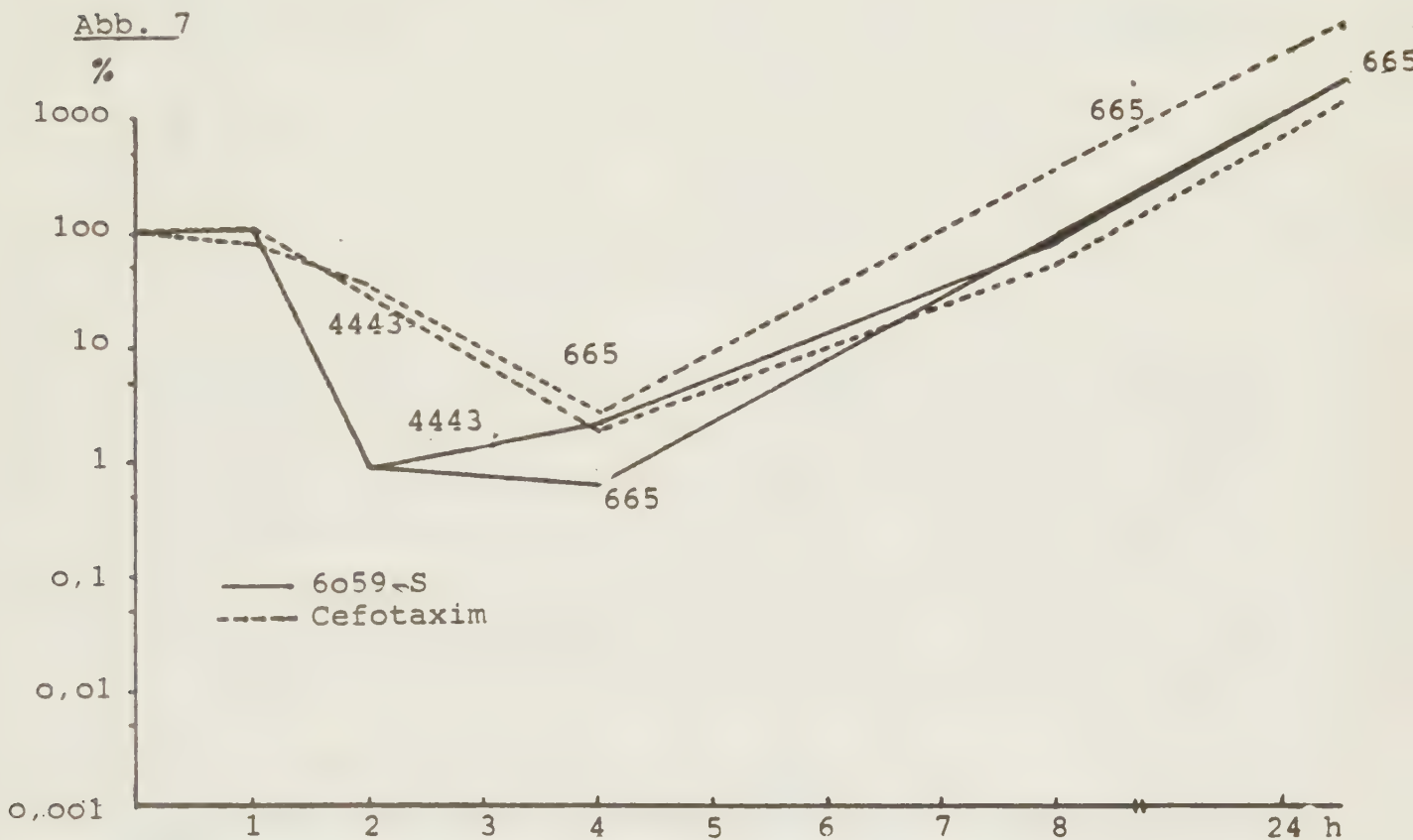
Abb. 6



Kinetik der Bakterizidie von 0,25 mcg/ml Moxalactam, bzw.
0,06 mcg/ml Cefotaxim gegen E. coli (6363, 956)

3. 2. 5. Kinetik der Bakterizidie von Moxalactam und Cefotaxim gegenüber *Klebsiella pneumoniae*

Noch deutlicher als gegenüber *E. coli* ist die Überlegenheit der bakteriziden Wirkung von Moxalactam bei *Klebsiella pneumoniae* (Abb. 7)



Kinetik der Bakterizidie von 0,25 mcg/ml Moxalactam, bzw. 0,05 mcg/ml Cefotaxim gegen *Klebsiella pneumoniae* (4443, 665)

Während die doppelte MHK von Cefotaxim zur 99%-igen Keimabtötung nicht ausreicht, erfolgt sie bei der doppelten MHK von Moxalactam nach 120 Min.

3. 3. DOSIS - WIRKUNGSRELATION DER BAKTERIZIDEN WIRKUNG VON MOXALACTAM

Die Dosis-Wirkungsrelation wurde an je einem Stamm *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 und in den Abbildungen 8 - 10 enthalten. Die Substanzkonzentrationen sind als Produkte der jeweiligen MHK aufgeführt. Die überlebenden Keime nach zwei- , bzw. vier Stunden Bebrütungszeit werden in Prozenten der Erregerausgangskonzentrationen angegeben

Moxalactam zeigt die typische Dosis - Wirkungsrelation eines Betalactam Antibiotikums. Ab einer bestimmten Konzentration wird die Abtötungsrate durch ein weiteres Ansteigen der Wirkstoffkonzentration nicht mehr wesentlich beeinflusst. Es kommt jedoch nicht zur Verschlechterung der Bakterizidie im Sinne eines Eagle Effekts. (5)

Erreger	MHK mcg/ml	Einsaat CFU/ml	t	0,5xMHK	1xMHK	2xMHK	4xMHK	8xMHK	16xMHK	32xMHK	64xMHK
<i>Klebsiella pneumoniae</i> StammNr. 3324	0,125	2x10 ⁵	2h 4h	200 400	1,5 0,08	0,5 0,06	0,5 0,06	0,35 0,05	0,35 0,05	0,25 0,04	0,25 % 0,04 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> StammNr. 3334	20	2x10 ⁵	2h 4h	8,75 0,15	1 0,12	0,375 0,12	0,1 0,07	0,25 0,04	0,5 0,05	0,25 0,04	0,12 % 0,06
<i>Staphylococcus aureus</i> StammNr. 1745	4	2x10 ⁵	2h 4h	225 750	50 3,75	4 0,62	12,5 2,6	7,5 1,75	7,5 1,5	3,9 1,4	3,9 % 1,2 %

Dosis-Wirkungsrelation der bakteriziden Wirkung von 6059-S
gegenüber *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*
und *Staphylococcus aureus*.
t = Bebrütungsdauer

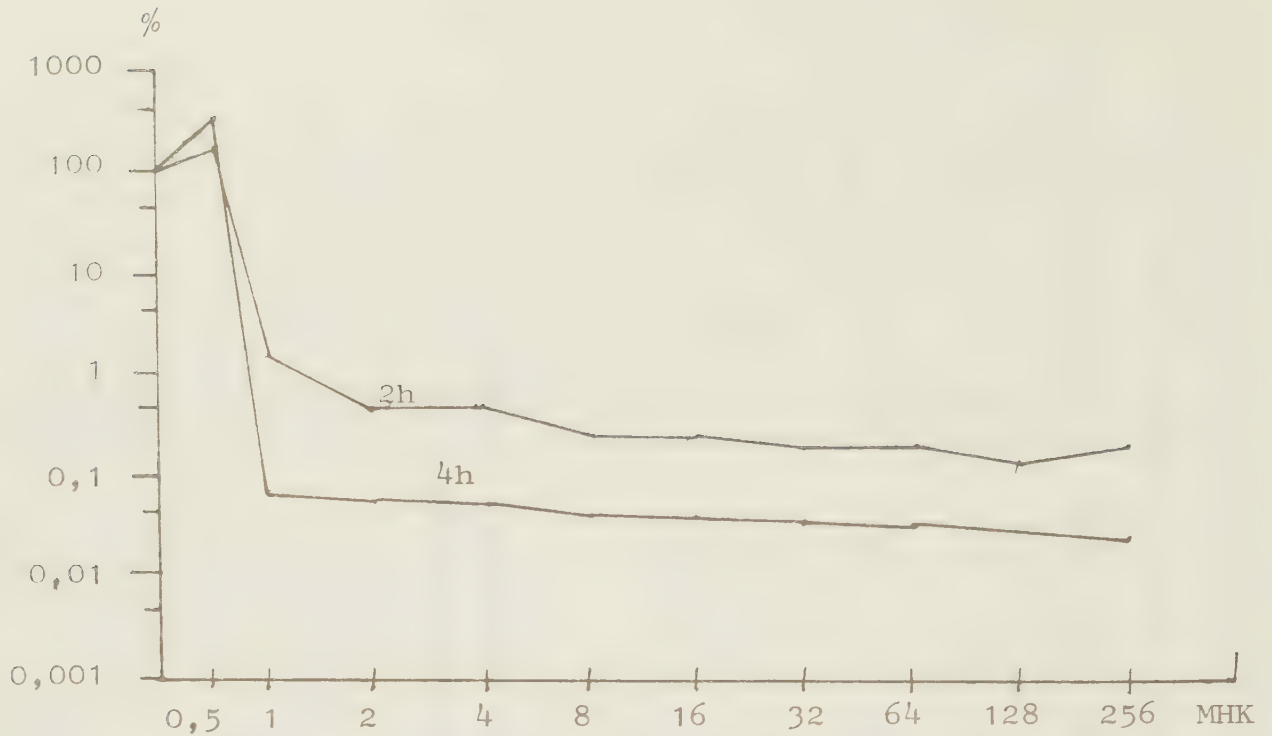


Abb. 8 Dosis-Wirkungsrelation der Bakterizidie von Moxalactam gegenüber *Klebsiella pneumoniae* 3324, MHK 0,125, Einsaat 2×10^5 CFU/ml

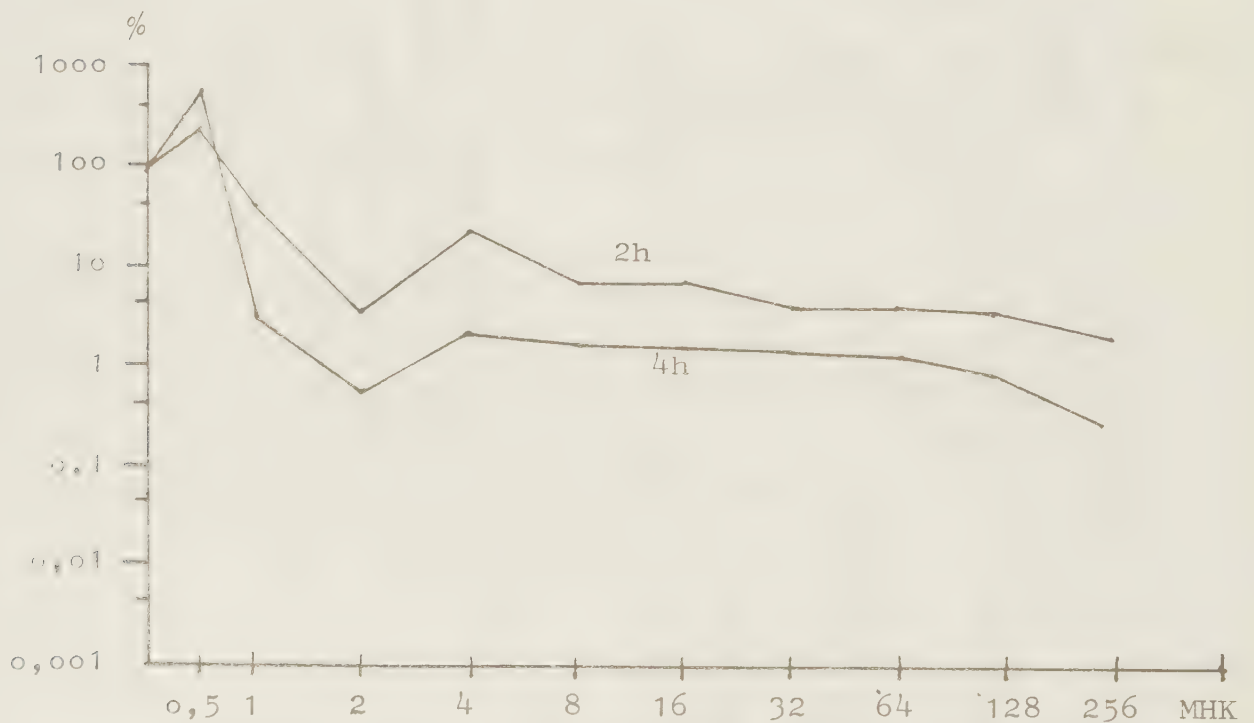


Abb. 9 Dosis-Wirkungsrelation der Bakterizidie von Moxalactam gegenüber *Staph. aureus* 1745, MHK 4mcg/ml, Einsaat 2×10^5 CFU/ml

Gewisse paradoxe Effekte finden sich bei *Pseudomonas aeruginosa* nach zwei- , nicht jedoch nach vier Stunden.

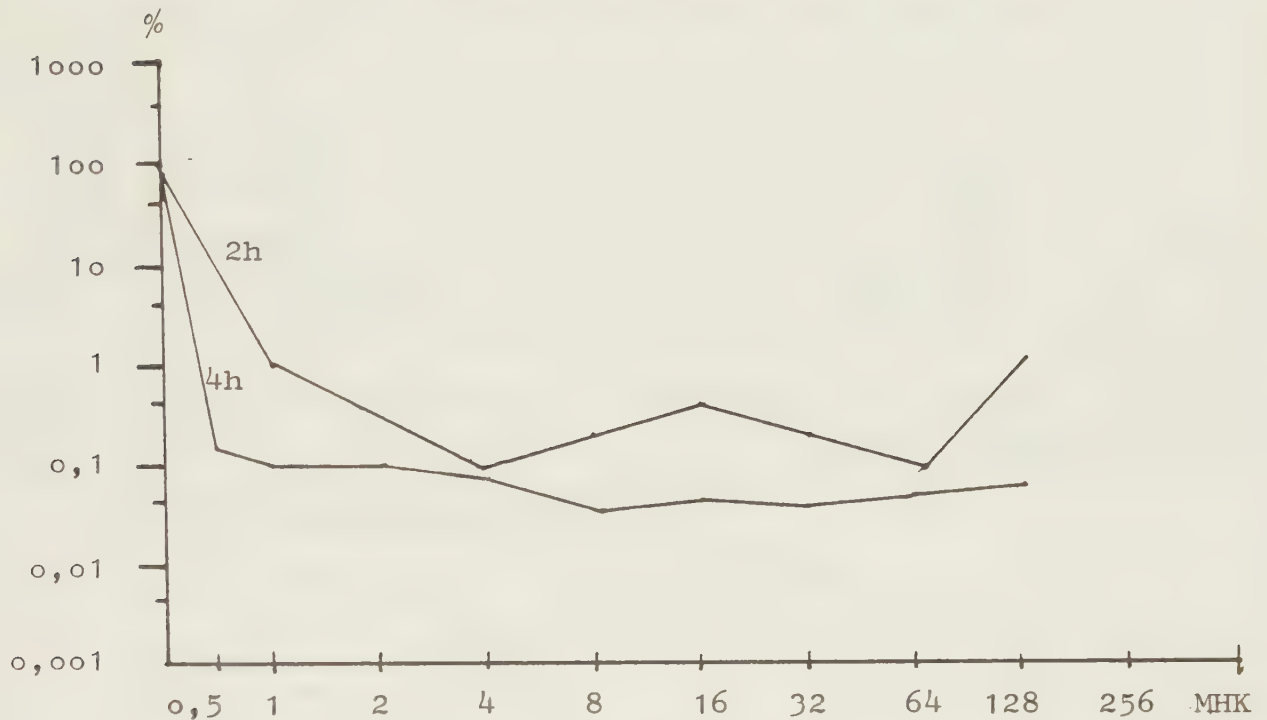


Abb. 10 Dosis-Wirkungsrelation der Bakterizidie von Moxalactam gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* 3334, MHK 20mcg/ml, Einsaat 2×10^5 CFU/ml

3. 4. SUBINHIBITORISCHE AKTIVITÄT

3. 1. 4. Vergleich der subinhibitorischen Aktivität von Moxalactam mit anderen Cephalosporinen gegenüber *E. coli* und *Klebsiella pn.*

Die subinhibitorische Aktivität von Moxalactam, Cefotaxim, Cephalothin, Cefazolin, Cefamandol, Cefuroxim und Cefoxitin wurde an je drei Stämmen *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* untersucht. Moxalactam erwies sich dabei als stabile Substanz mit einer in etwa gleich großen subinhibitorischen Aktivität wie die Betalactamase-stabilen Cephalosporinen der 3. Generation. Inaktivierungskurven, wie sie zB. bei Cefotaxim in einem Fall gefunden wurden, ließen sich bei Moxalactam nicht nachweisen. Abb. 11 zeigt Inaktivierungskurven von Cefotaxim im Versuch mit *E. coli* 3177.

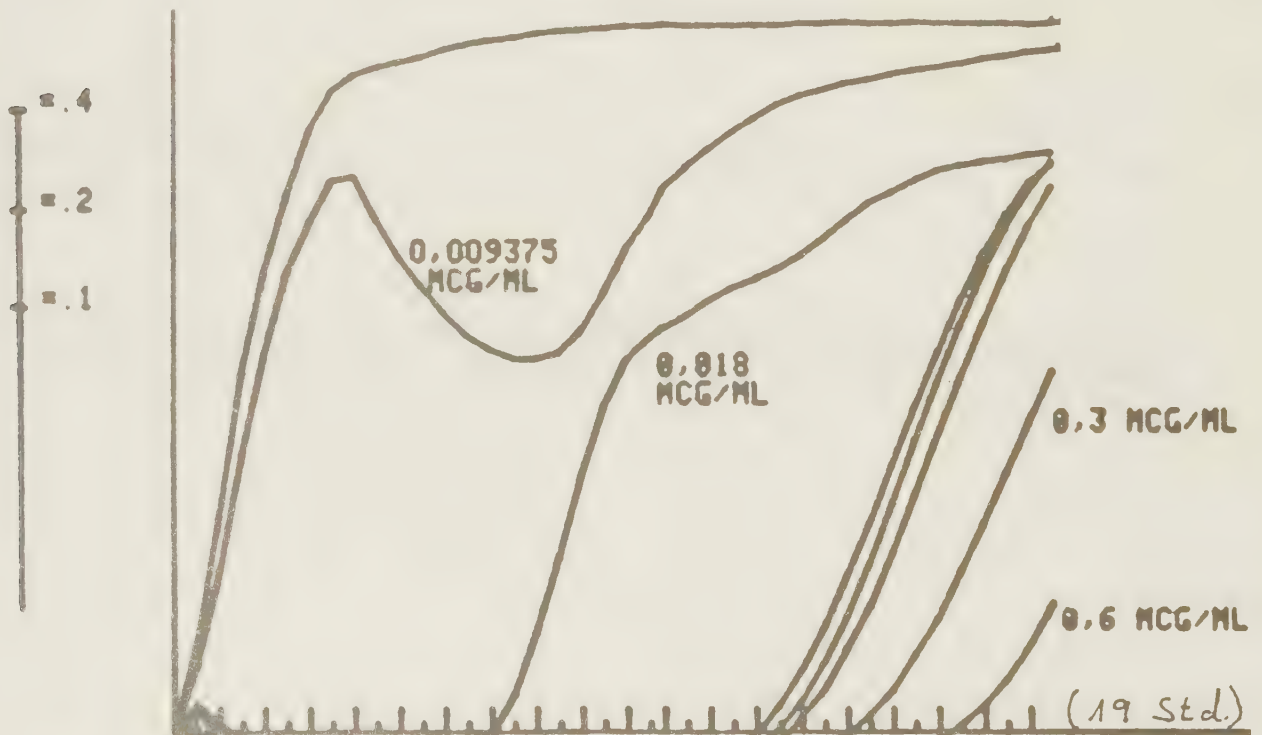


Abb. 11 Subinhibitorische Aktivität von Cefotaxim gegenüber *E. Coli* 3177.

Die subinhibitorische Aktivität von Moxalactam und der Vergleichssubstanzen gegenüber *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* ist in Tabelle 13 enthalten

Erreger	StammNr.	Subinhibitorische Breite (MHK:MAK) von						
		MOX	CTX	CXM	CEZ	CEX	CEM	CET
<i>E. coli</i>	3595	2	4	8	2	16	8	4
<i>E. coli</i>	731	8	4	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	3177	2	128	8	2	8	8	4
<i>E. coli</i>	6363	4	2	4	4	4	4	8
<i>Klebsiella pn.</i>	3797	4	8	4	2	32	8	8
<i>Klebsiella pn.</i>	3601	4	4	8	8	4	8	4
<i>Klebsiella pn.</i>	3176	2	2	4	2	4	4	-

Tabelle 13 Vergleich der subinhibitorischen Aktivität (MHK : MAK) von Moxalactam(MOX), Cefotaxim(CTX), Cefuroxim(CXM), Cefazolin(CEZ), Cefoxitin(CEX), Cefamandol(CEM), Cephalothin(CET) gegenüber *E. coli*(3Stämme) und *Klebsiella pn.*(3 Stämme)

Abbildungen 12 - 25 zeigen typische Beispiele für Subinhibitionskurven von Moxalactam und den Vergleichssubstanzen gegenüber *E. coli* 6363 und *Klebsiella pneumoniae* 3601.

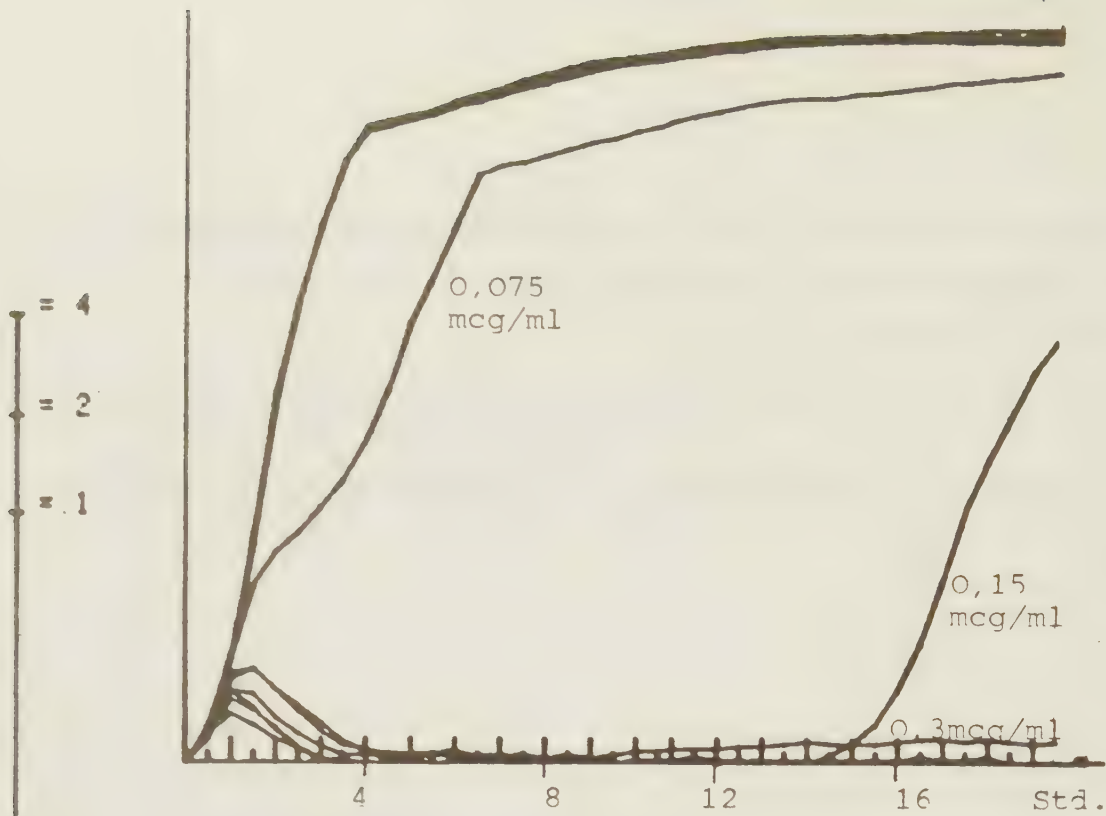


Abb. 12 Subinhibitorische Aktivität von Moxalactam gegenüber *E. coli* 6363



Abb. 13 Subinhibitorische Aktivität von Cefotaxim gegenüber *E. coli* 6363

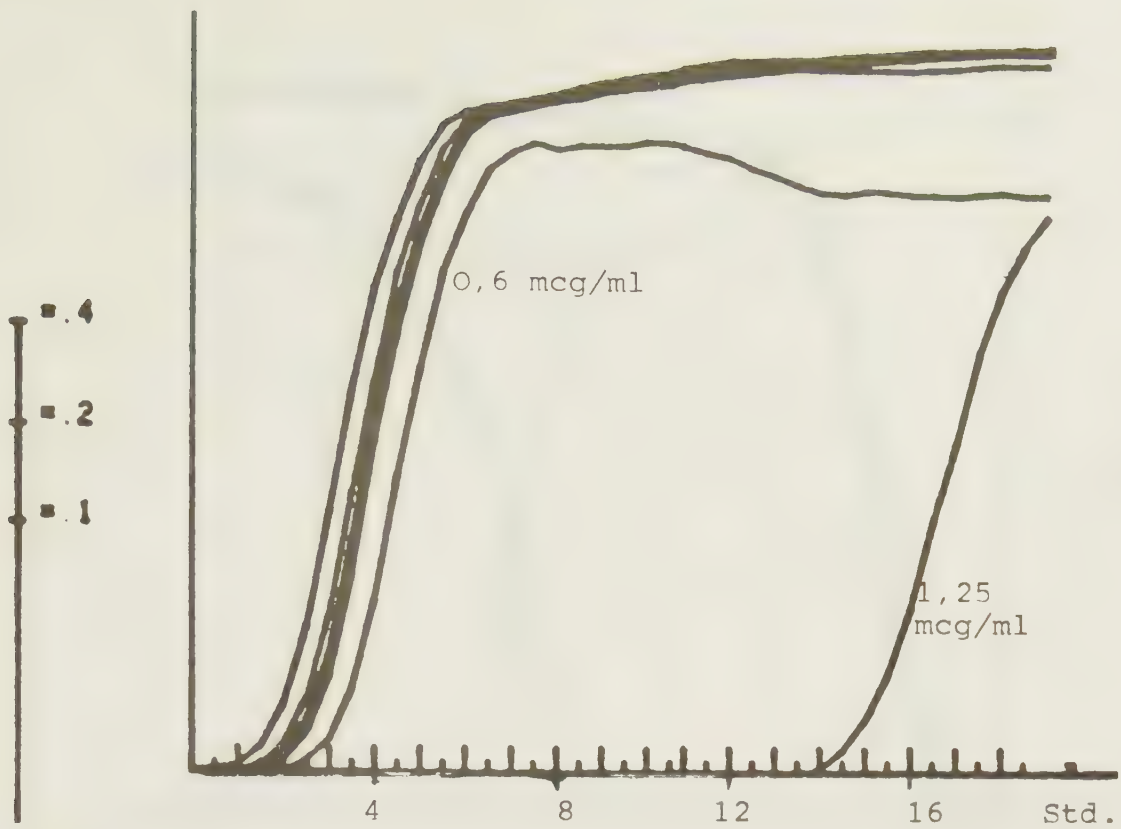


Abb. 14 Subinhibitorische Aktivität von Cefuroxim gegenüber *E. coli* 6363

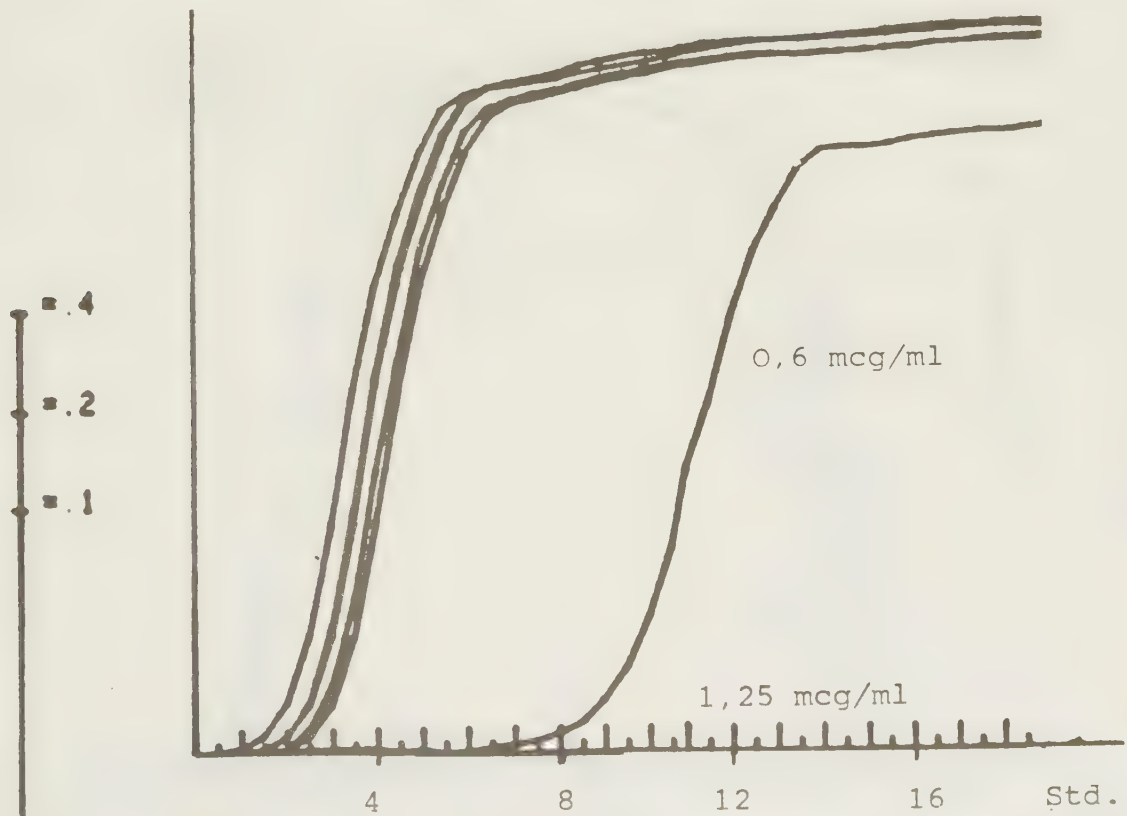


Abb. 15 Subinhibitorische Aktivität von Cefazolin gegenüber *E. coli* 6363

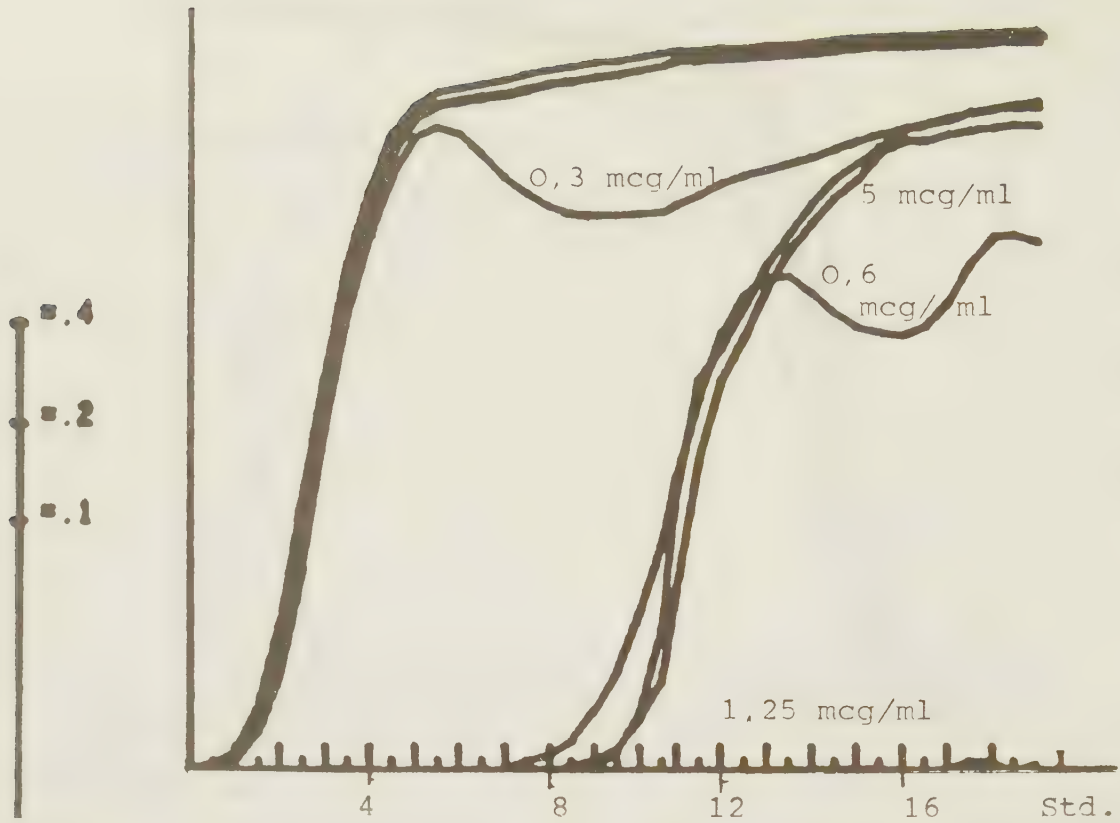


Abb. 16 Subinhibitorische Aktivität von Cefoxitin gegenüber E. coli 6363

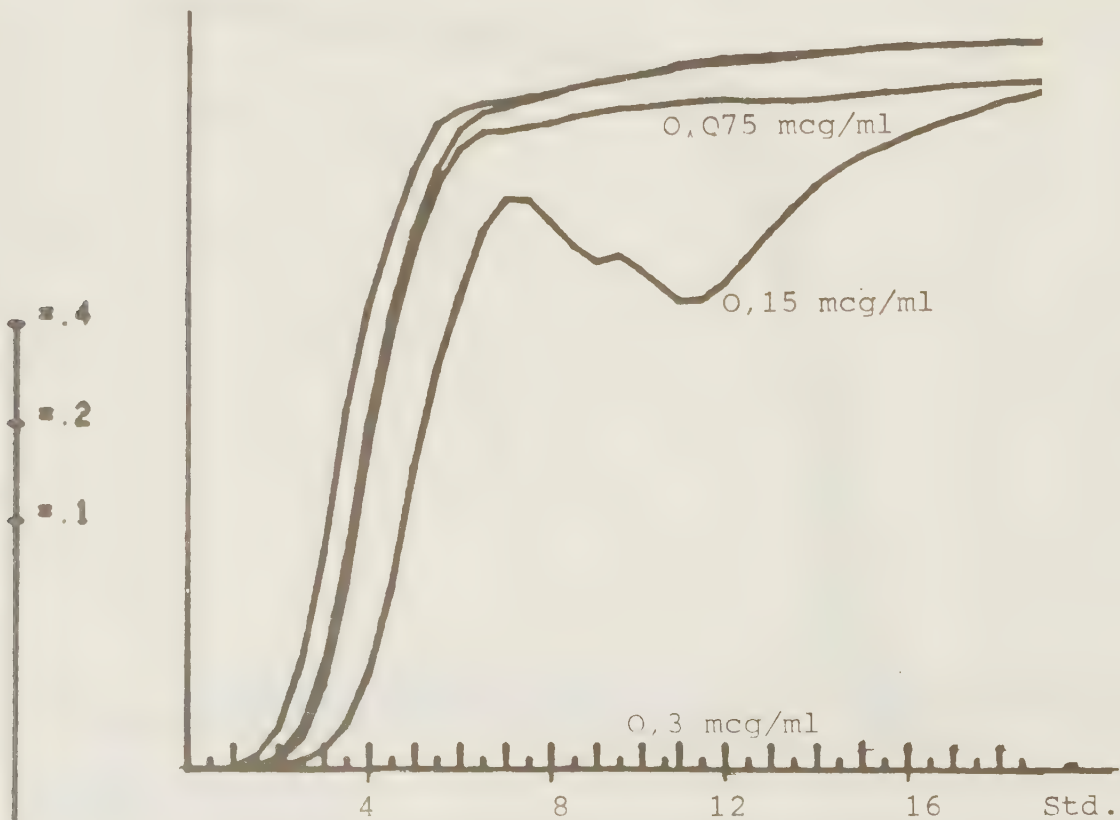


Abb. 17 Subinhibitorische Aktivität von Cefamandol gegenüber E. coli 6363

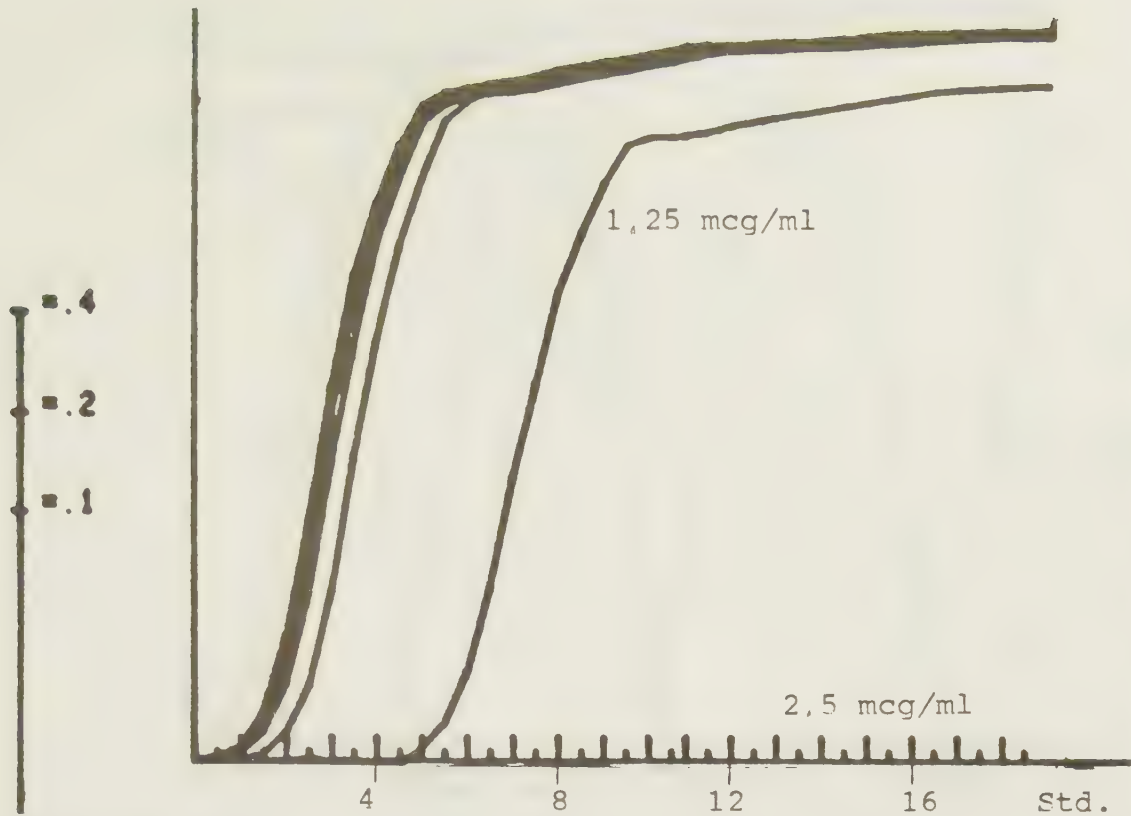


Abb. 18 Subinhibitorische Aktivität von Cephalothin gegenüber *E. coli* 6363

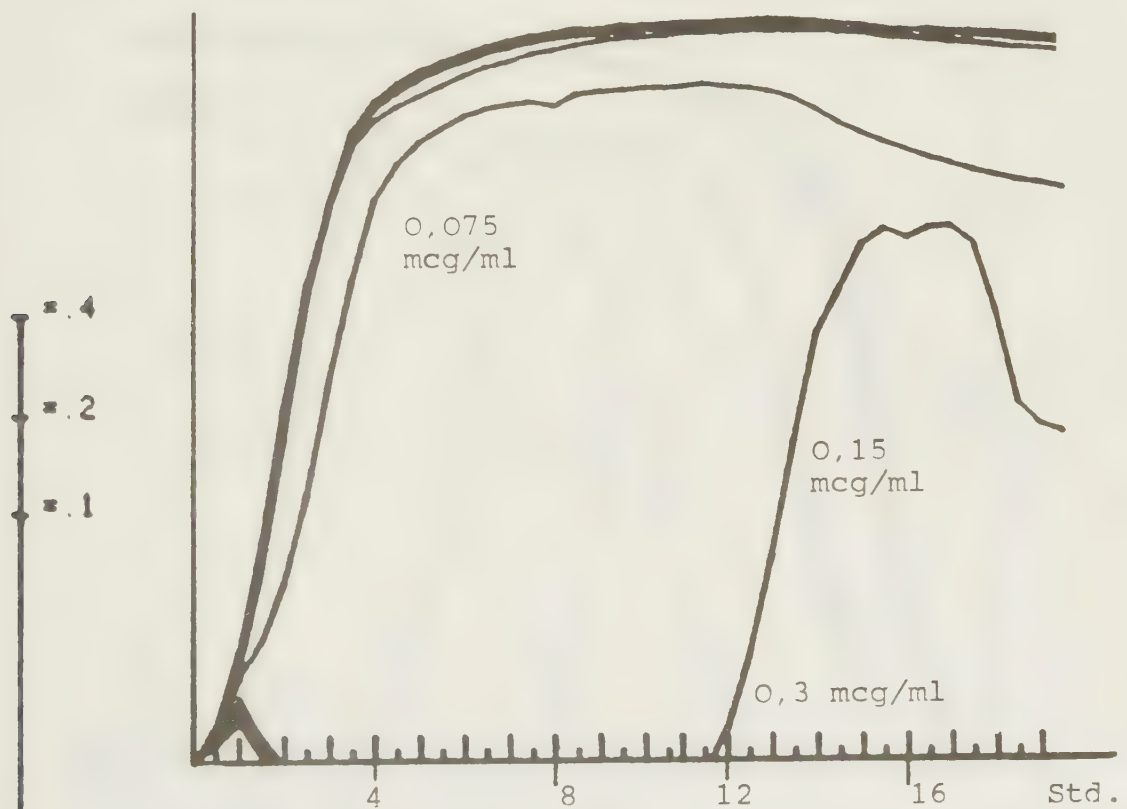


Abb. 19 Subinhibitorische Aktivität von Moxalactam gegenüber *Klebsiella pneumoniae* 3601

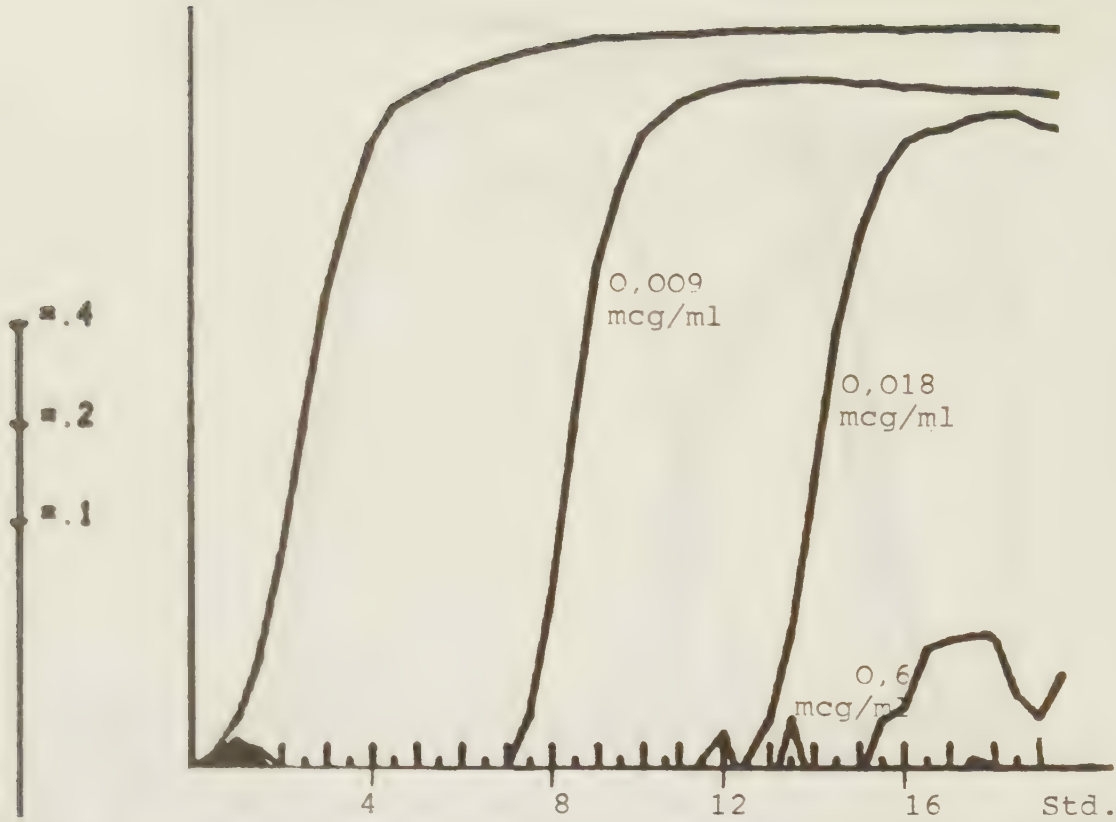


Abb. 20 Subinhibitorische Aktivität von Cefotaxim gegenüber *Klebsiella pneumoniae* 3601

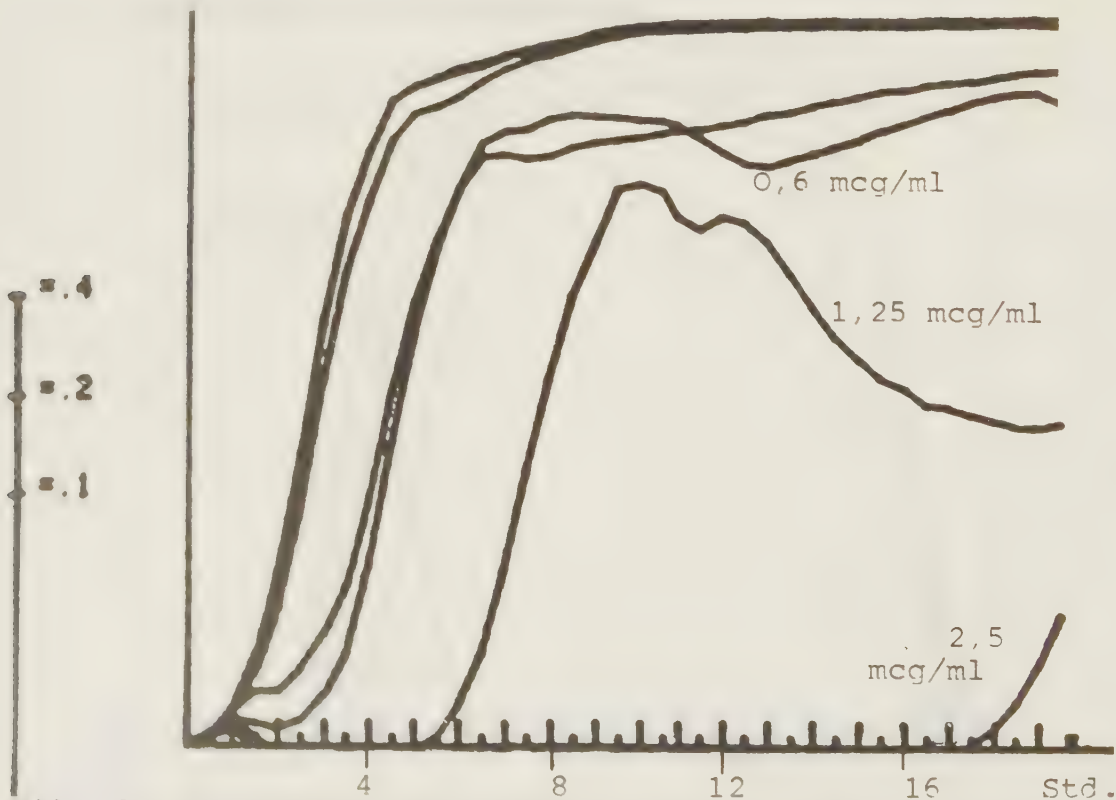


Abb. 21 Subinhibitorische Aktivität von Cefuroxim gegenüber *Klebsiella pneumoniae* 3601

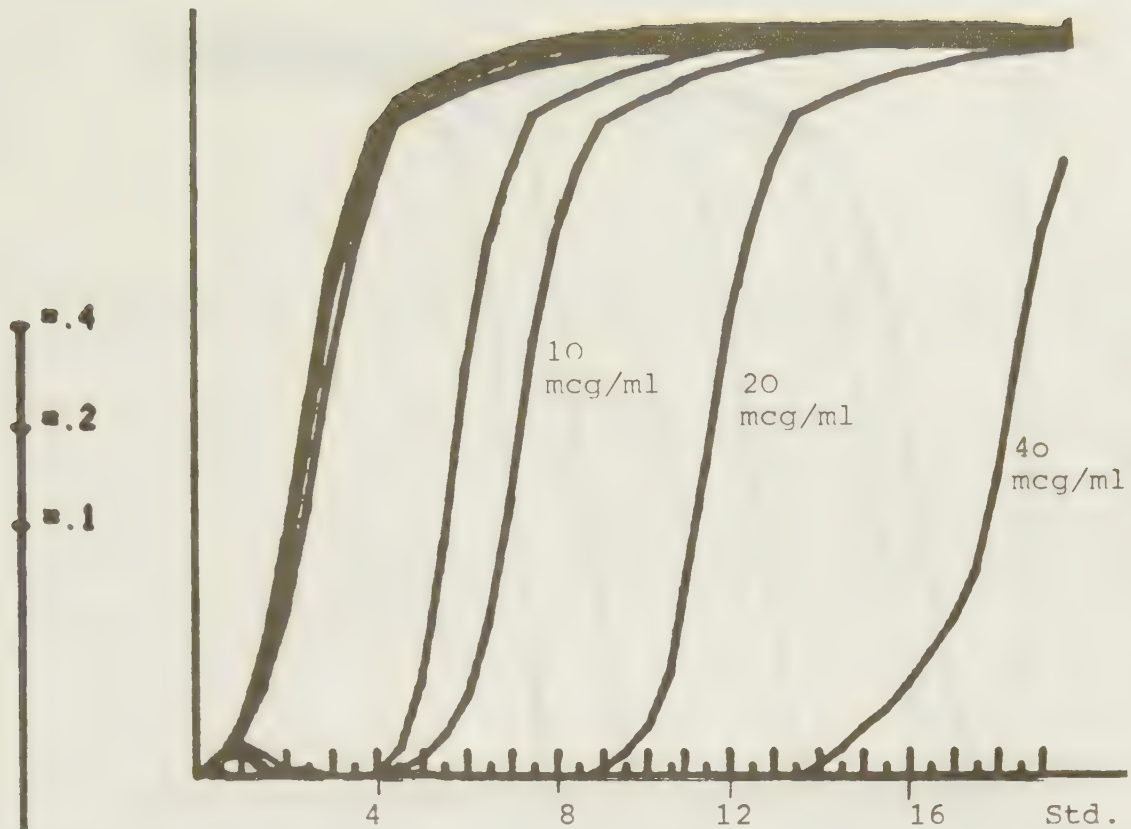


Abb. 22 Subinhibitorische Aktivität von Cefazolin gegenüber *Klebsiella pneumoniae* 3601

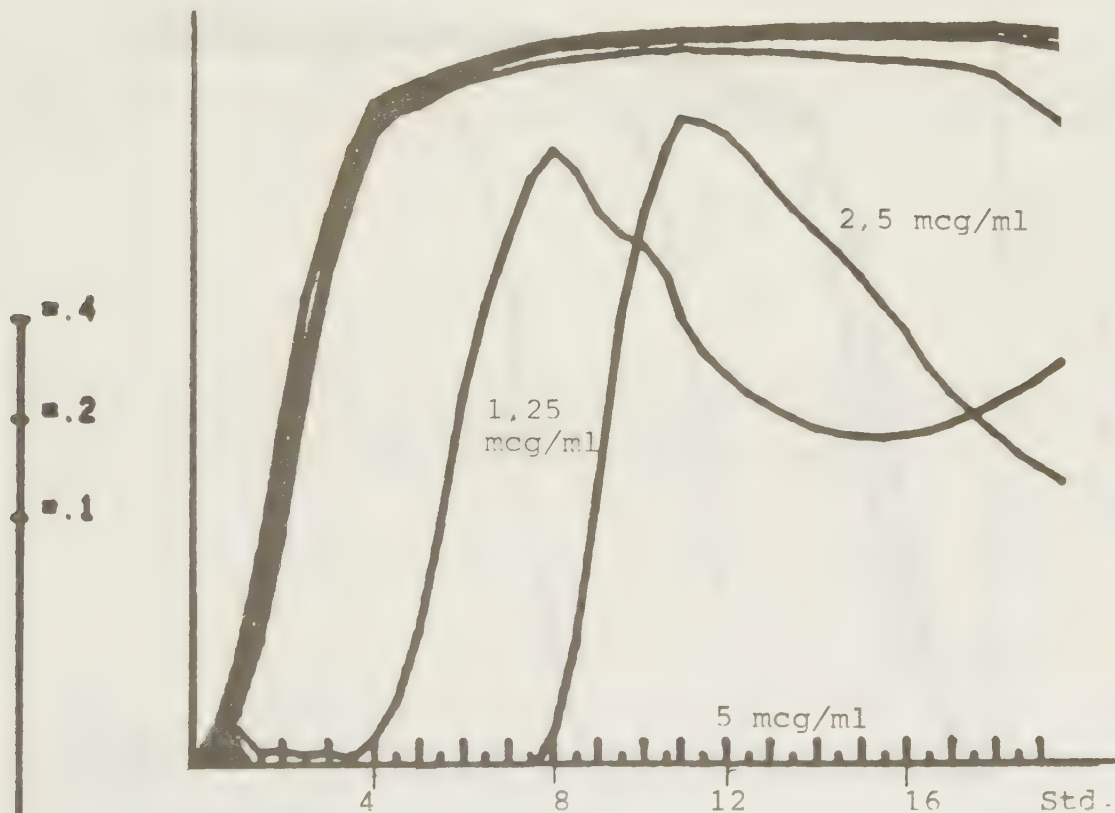


Abb. 23 Subinhibitorische Aktivität von Cefoxitin gegenüber *Klebsiella pneumoniae* 3601

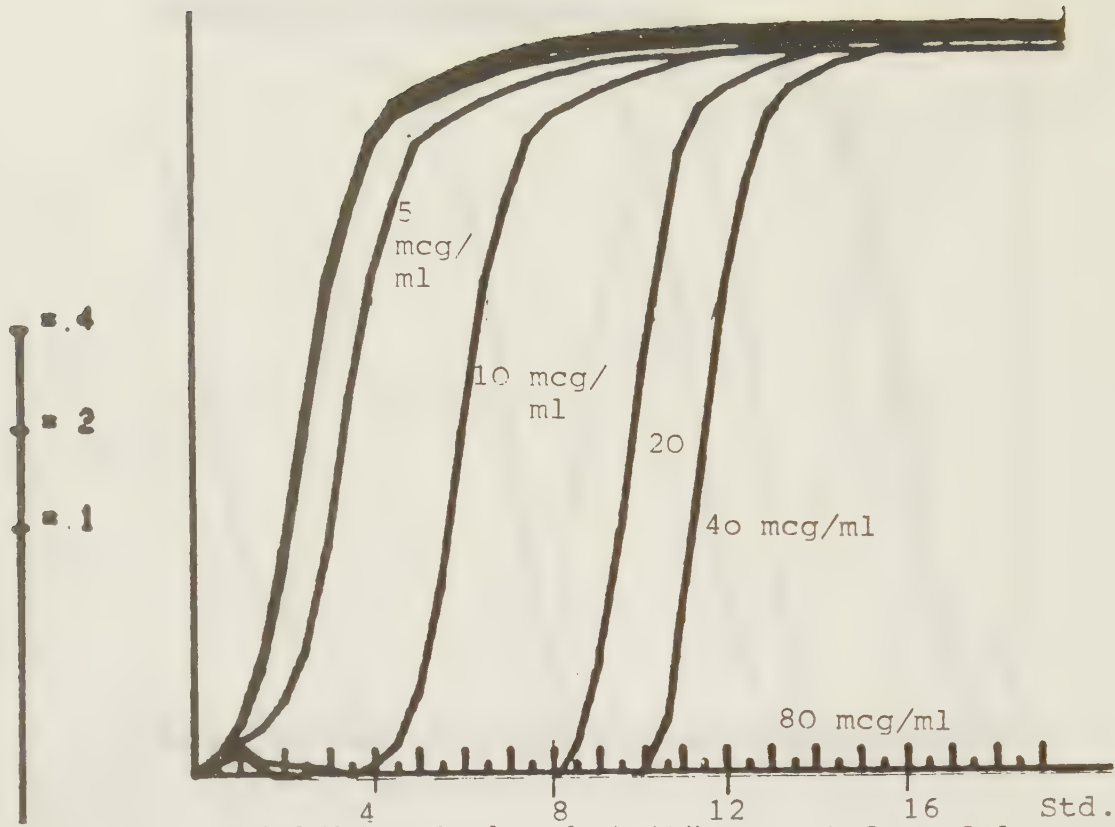


Abb. 24 Subinhibitorische Aktivität von Cefamandol gegenüber *Klebsiella pneumoniae* 3601

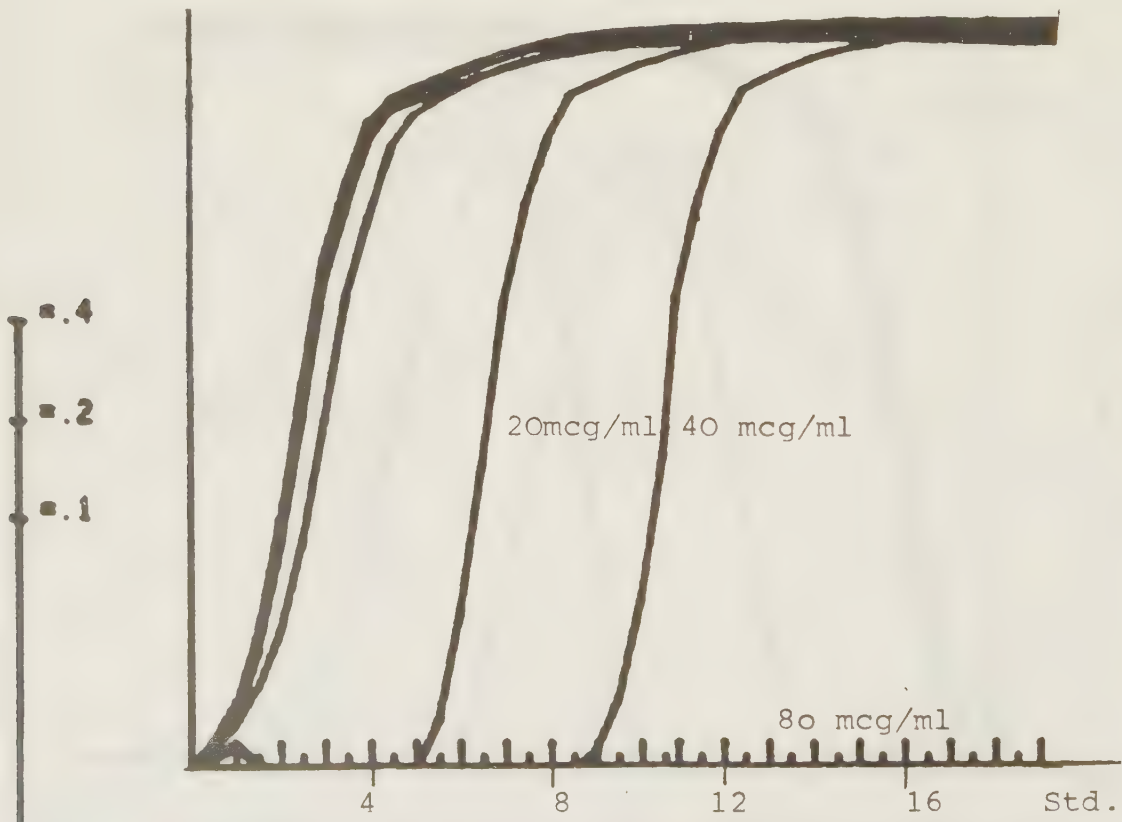


Abb. 25 Subinhibitorische Aktivität von Cephalothin gegenüber *Klebsiella pneumoniae* 3601

3. 4. 2. Vergleich der subinhibitorischen Aktivität von Moxalactam mit anderen Betalactam Antibiotika gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*
.....

Beim Vergleich der subinhibitorischen Aktivität zeigten die untersuchten Substanzen keine wesentlichen Wirkungsunterschiede. Tabelle 14 enthält die subinhibitorische Aktivität verschiedener Betalactam Antibiotika gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, Stammnr. 1160 und 4116.

Erreger	StammNr.	Subinhibitorische Breite (MHK:MAK)			von Moxalactam
		Cefsulodin	Piperacillin	Cefotaxim	
<i>Pseudomonas aer.</i>	1160	8	8	4	4
<i>Pseudomonas aer.</i>	4116	8	16	8	8

Tab. 14 Subinhibitorische Aktivität von Moxalactam, Cefotaxim, Cefsulodin, Piperacillin gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*.

Die Abbildungen 26 - 29 zeigen typische Beispiele für Subinhibitionskurven gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*.

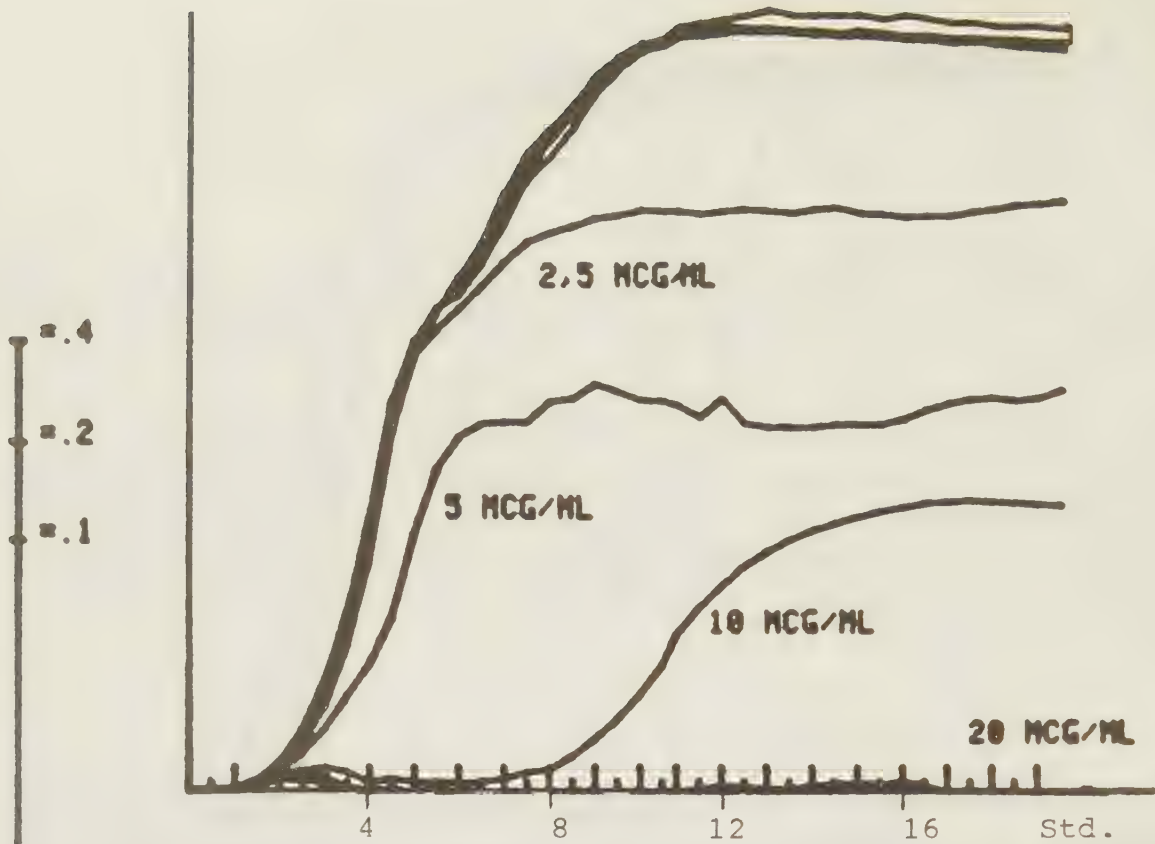


Abb. 26 Subinhibitorische Aktivität von Moxalactam gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* 4116

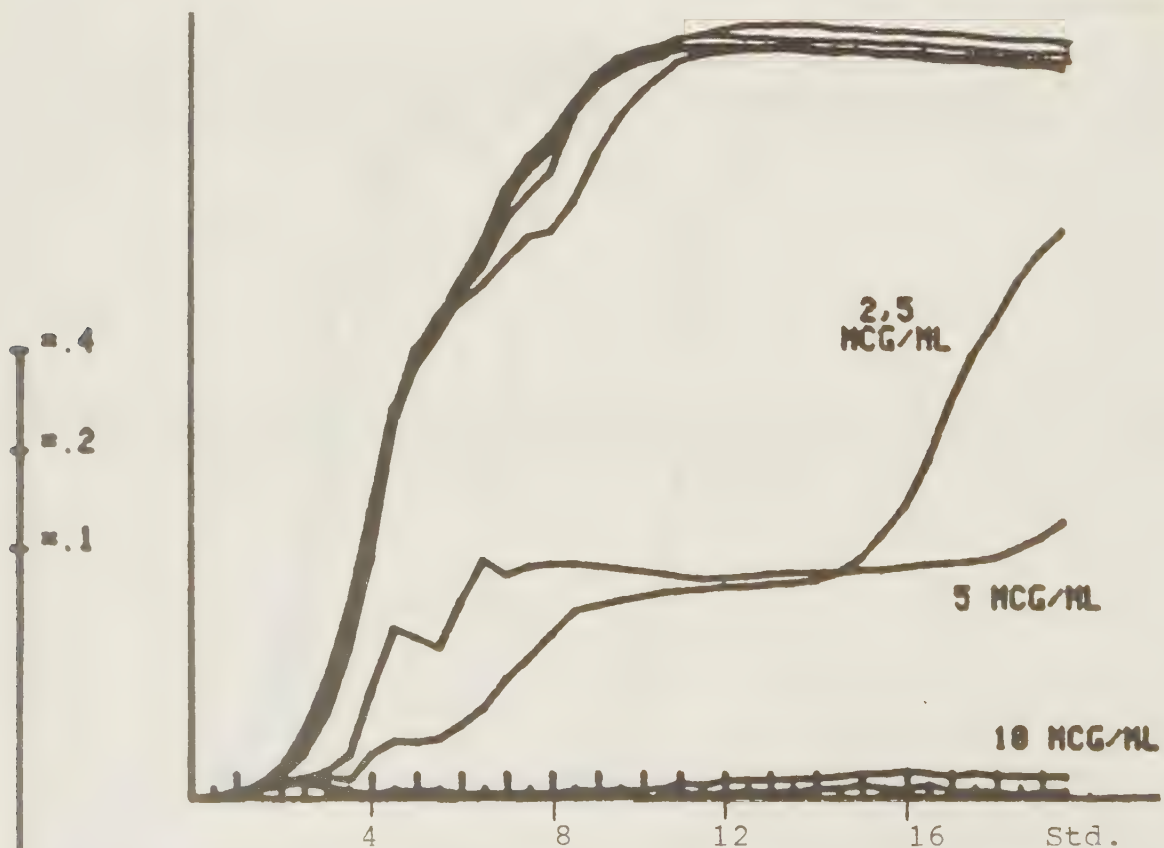


Abb. 27 Subinhibitorische Aktivität von Cefotaxim gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* 4116

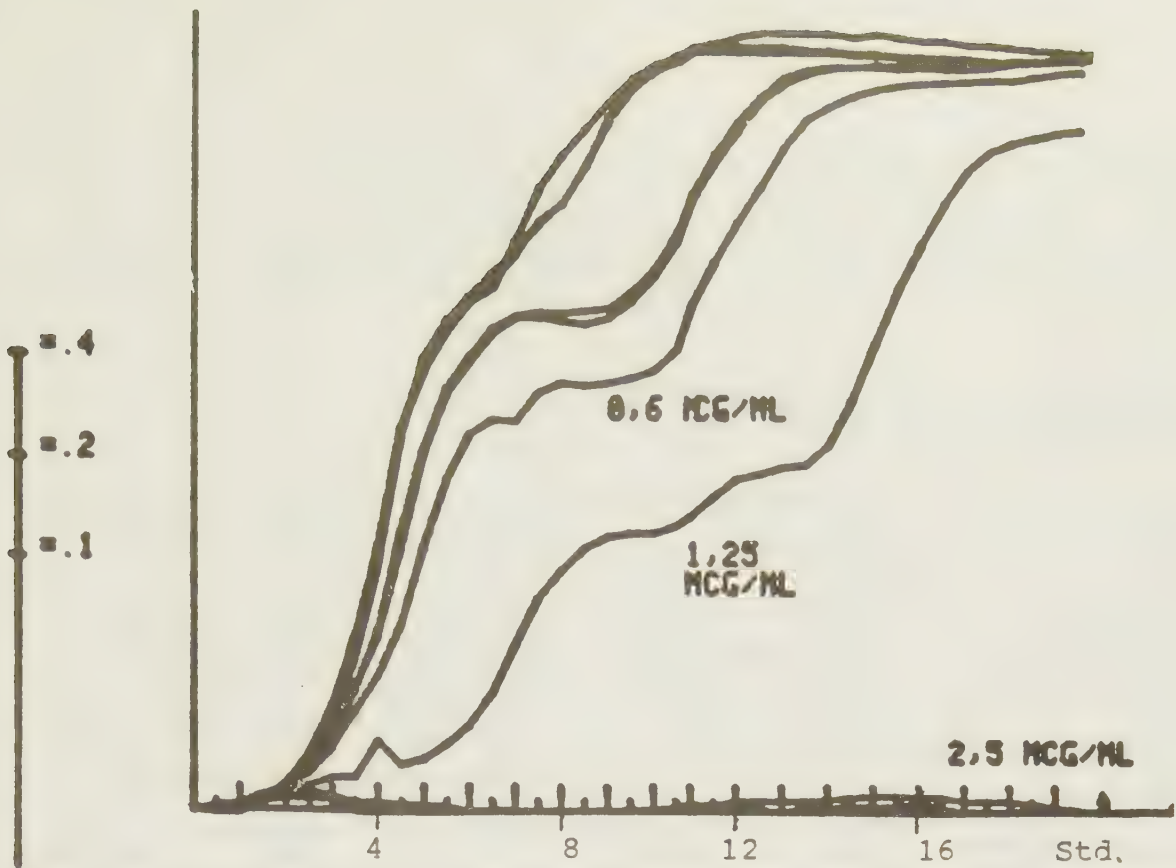


Abb. 28 Subinhibitorische Aktivität von Piperacillin gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* 4116

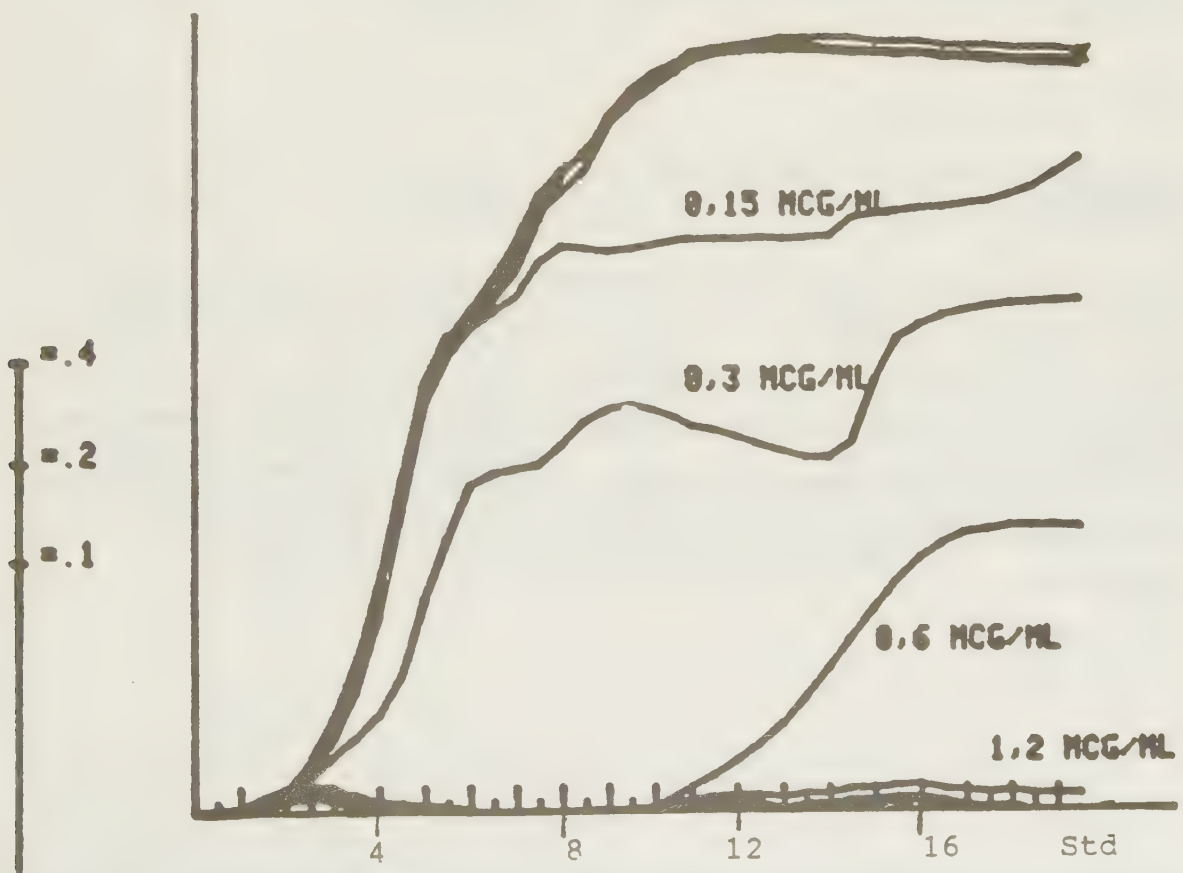


Abb. 29 Subinhibitorische Aktivität von Cefsulodin gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* 4116

3. 5. WACHSTUM - STOP VERSUCHE

Aus der Messung der wachstumshemmenden Wirkung von Antibiotika gegenüber sich logarithmisch vermehrenden Bakterien lassen sich interessante Rückschlüsse über die in vitro Interaktion zwischen Erreger und Wirksubstanz ziehen. Zum Teil ist die Angabe der MOK (minimale optimale Konzentration) möglich, d.h. derjenigen Konzentration, die zum sofortigen Wachstumsstop führt und deren Effekt selbst durch höhere Wirkstoffkonzentrationen nicht gesteigert werden kann. Weitere Informationen, die aus den Wachstumskurven gezogen werden können, beziehen sich auf Lebenszeit der Erreger, Bakteriolyse, paradoxe Effekte und Inaktivierungsprozesse.

3. 5. 1. Vergleich der Aktivität von Moxalactam und Cefotaxim im Wachstum - stop Versuch

Bei den durchgeführten Wachstum-stop Versuchen wurde die Aktivität von Moxalactam mit der von Cefotaxim verglichen. Als Vergleichsgröße diente die MOK. Sie konnte allerdings bei einigen Stämmen nicht ermittelt werden, da die gewählte Konzentration des Antibiotikums zum sofortigen Wachstumsstop nicht ausreichte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 enthalten.

Tab. 15

Erreger	StammNr.	Antibiotikum	MHK(mcg/ml)	MOK(mcg/ml)	MHK : MOK
E. Coli	6363	6059-S	0,06	60	1 : 1000
		Cefotaxim	0,03	30	1 : 1000
E. Coli	3595	6059-S	0,06	30	1 : 500
		Cefotaxim	0,03	30	1 : 1000
E. Coli	3076	6059-S	0,125	20	1 : 160
		Cefotaxim	0,5	20	1 : 40
Klebsiella pneumoniae	3797	6059-S	0,125	>120	1 : >1000
		Cefotaxim	0,5	80	1 : 160
Klebsiella pneumoniae	3176	6059-S	0,125	120	1 : 1000
		Cefotaxim	0,5	80	1 : 160
Proteus Indol +	8597	6059-S	0,125	10	1 : 80
		Cefotaxim	0,015	keine lytische Aktivität	
Proteus Indol +	9745	6059-S	1	40	1 : 40
		Cefotaxim	0,03	keine lytische Aktivität	
Proteus Indol +	2937	6059-S	0,125	>20	1 : >160
		Cefotaxim	0,03	keine lytische Aktivität	
Proteus mirabilis	18	6059-S	0,03	keine lytische Aktivität	
		Cefotaxim	0,03	2,5	1 : 83
Pseudomonas aeruginosa	564	6059-S	5	>160	1 : >32
		Cefotaxim	5	>160	1 : >32
Pseudomonas aeruginosa	2505	6059-S	5	>160	1 : >32
		Cefotaxim	5	>160	1 : >32

MHK und MOK von Moxalactam und Cefotaxim
gegenüber verschiedenen gramnegativen
Erregern

Die Ergebnisse für die einzelnen Keimarten fielen unterschiedlich aus. Gegenüber *Proteus* Stämmen war die MOK kleiner als gegenüber *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Das Verhältnis MHK : MOK gegenüber *E. coli* und *Klebsiella* Stämmen mit kleiner MHK beträgt 1 : 1000. Bei weniger empfindlichen Stämmen beträgt das Verhältnis 1 : 40, bzw. 1 : 160.

Abbildungen 30 - 33 zeigen typische Wachstum-stop Kurven von Moxalactam und Cefotaxim.

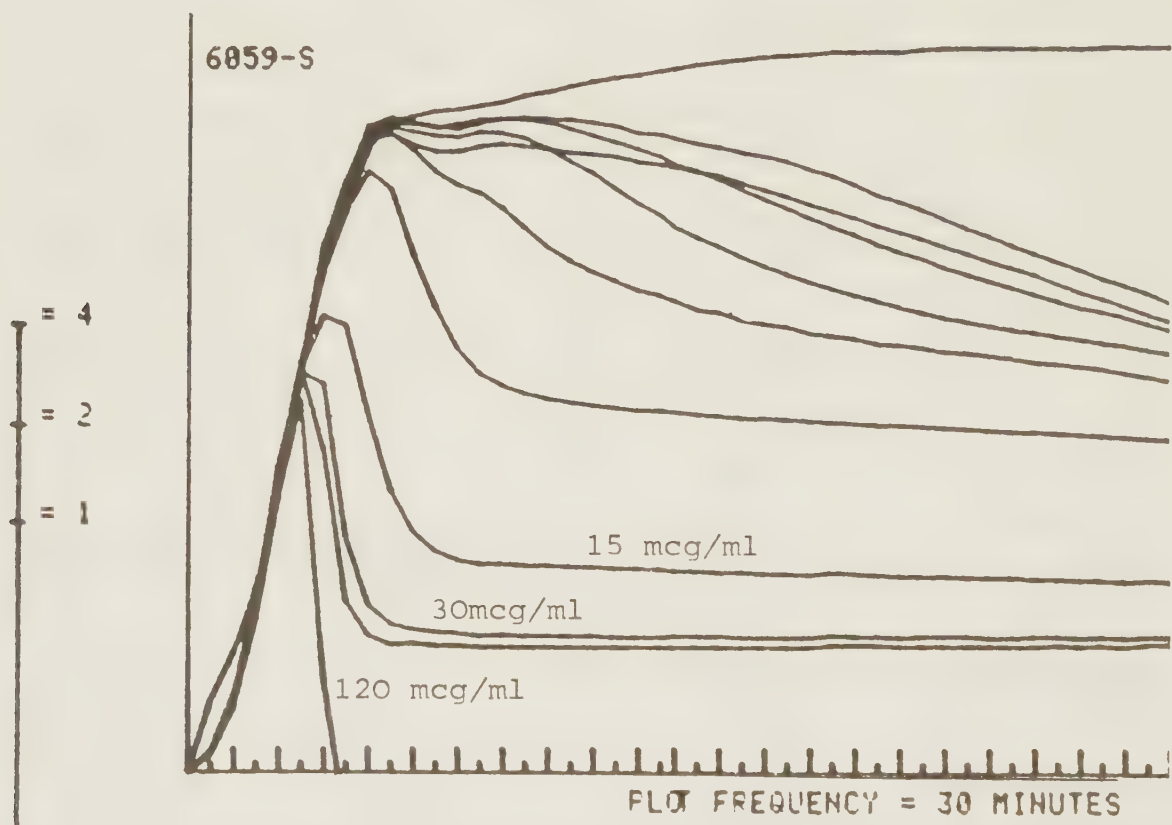


Abb. 30 Wirkung von Moxalactam auf *E. coli* 3595, (MHK 0,06 mcg/ml) in der logarithmischen Wachstumsphase

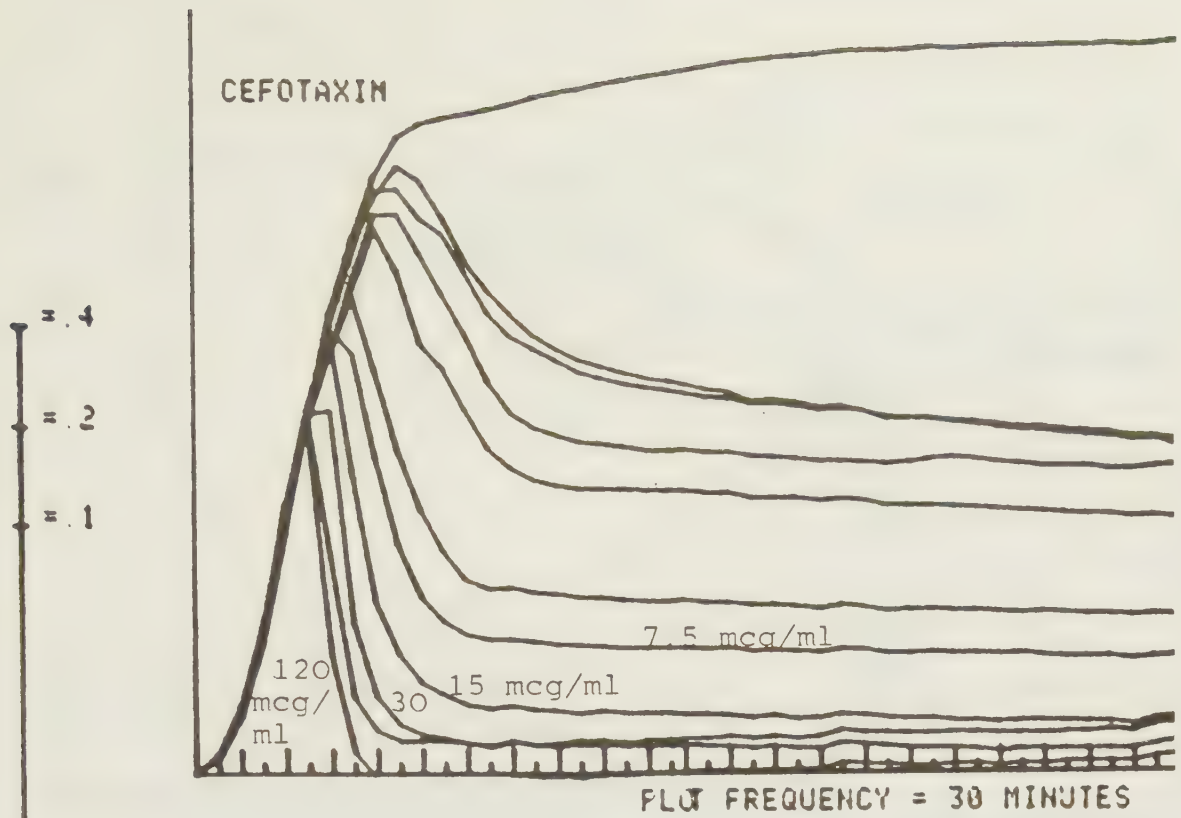


Abb. 31 Wirkung von Cefotaxim auf *E. coli* 3595, (MHK 0,03 mcg/ml) in der logarithmischen Wachstumsphase

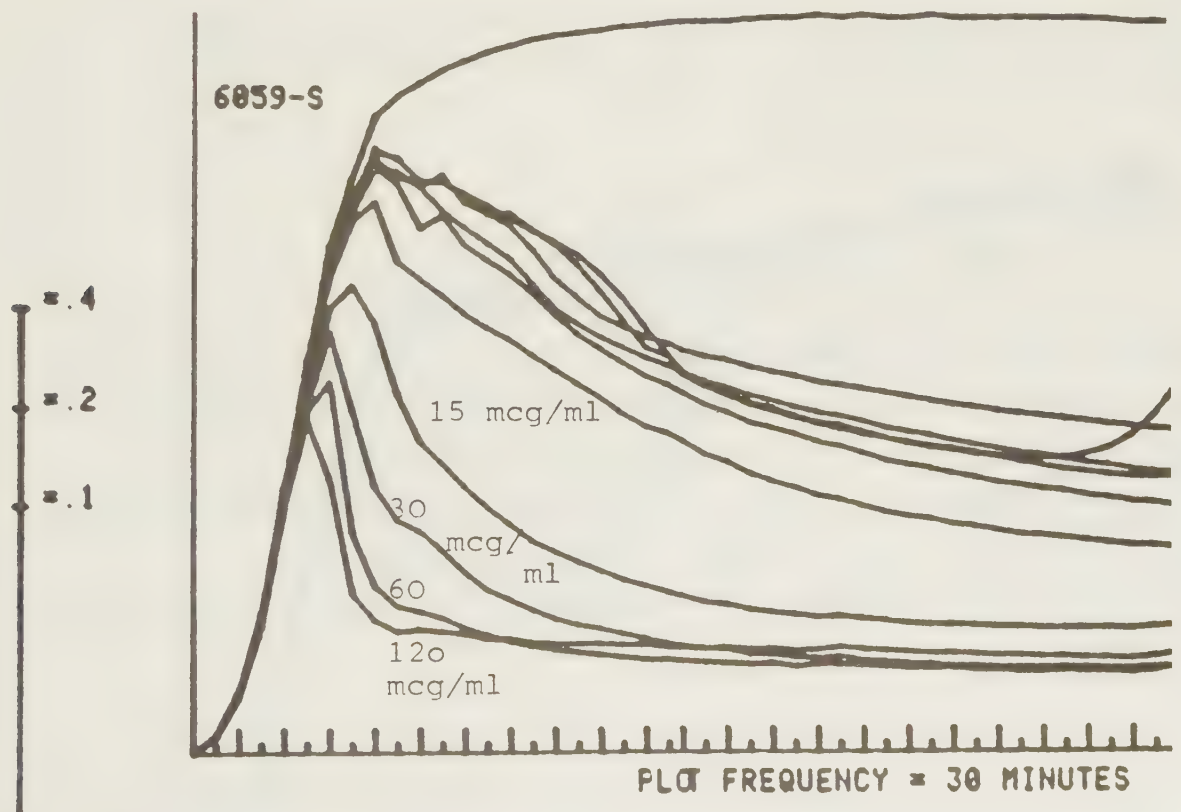


Abb. 32 Wirkung von Moxalactam auf *Klebsiella pneumoniae* 3176, (MHK 0,125 mcg/ml) in der logarithmischen Wachstumsphase

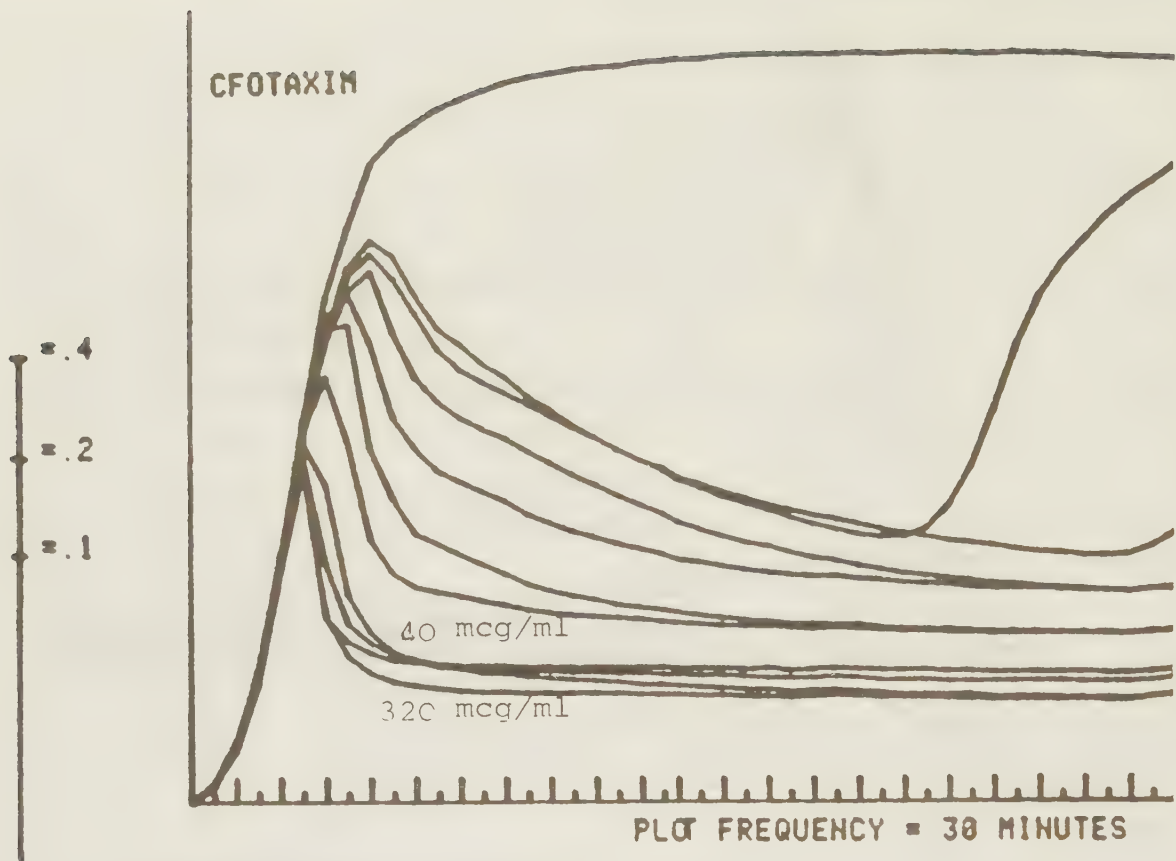


Abb. 33 Wirkung von Cefotaxim auf *Klebsiella pneumoniae* 3176, (MHK 0,5 mcg/ml) in der logarithmischen Wachstumsphase

Besonders interessant war der Vergleich zwischen Moxalactam und Cefotaxim gegenüber Indol positiven *Proteus* Stämmen. Während die Wachstum-stop Aktivität von Moxalactam hier relativ stark war, fehlte sie bei Cefotaximkonzentrationen, die über der 100 - fachen MHK lagen, völlig. Ein Vergleich zwischen den Abbildungen 34 und 35 zeigt dies deutlich.

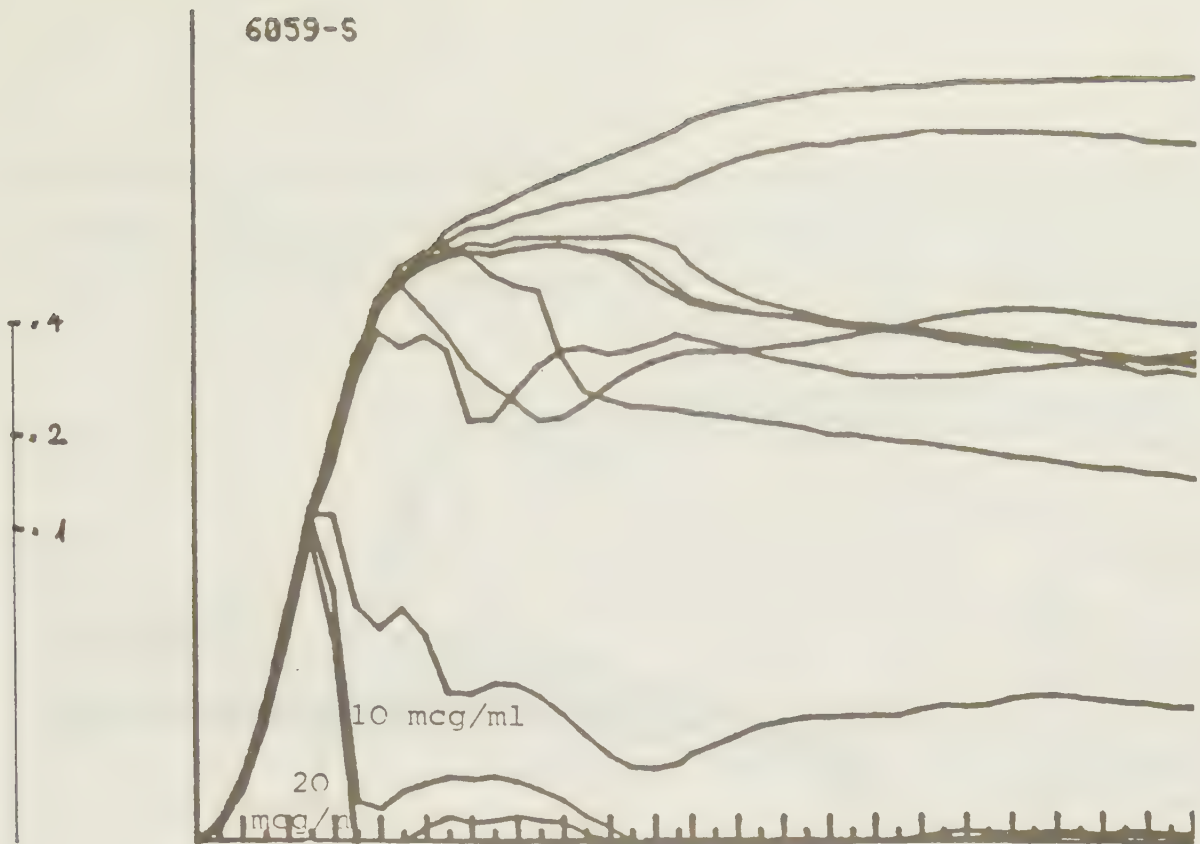


Abb. 34 Wirkung von Moxalactam auf *Proteus I⁺ 9745*, (MHK 1 mcg/ml) in der logarithmischen Wachstumsphase

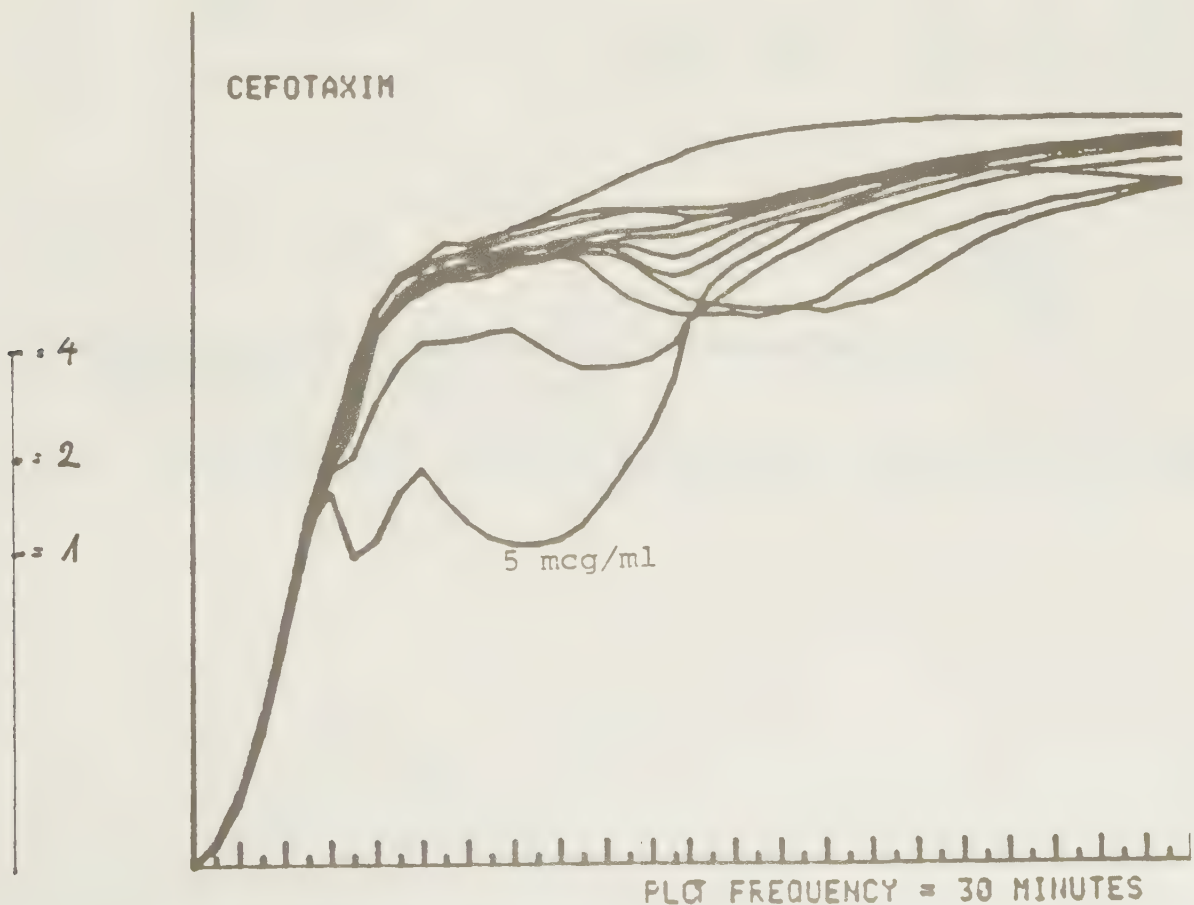


Abb. 35 Wirkung von Cefotaxim auf *Proteus I⁺ 9745*, (MHK 0,03 mcg/ml) in der logarithmischen Wachstumsphase

Gegenüber *Proteus mirabilis* 18 verhielten sich beide Substanzen entgegengesetzt. Hier stand der stärkeren Wirkung von Cefotaxim die Aktivitätslosigkeit von Moxalactam gegenüber. Vergleiche dazu die Abbildungen 36 und 37.

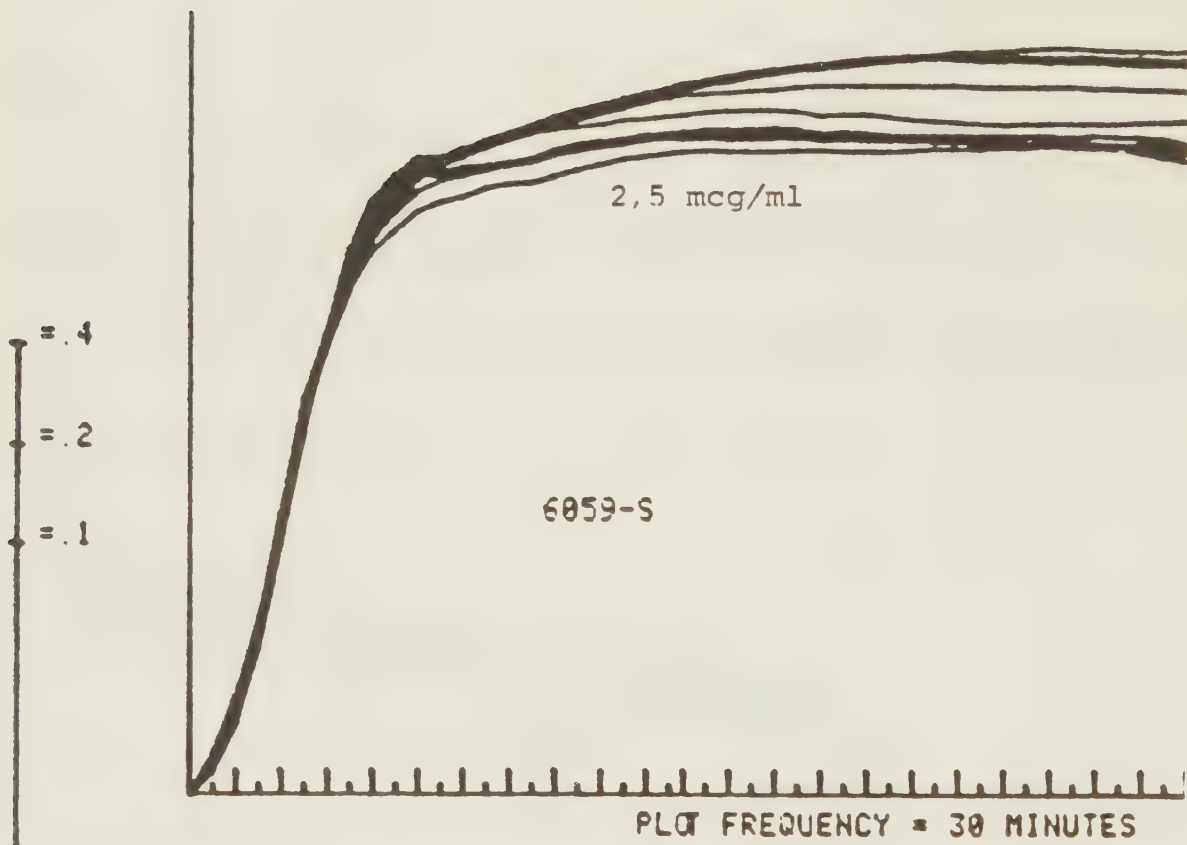


Abb. 36 Wirkung von Moxalactam auf *Proteus mirabilis* 18 (MHK 0,06 mcg/ml) in der logarithmischen Wachstumsphase

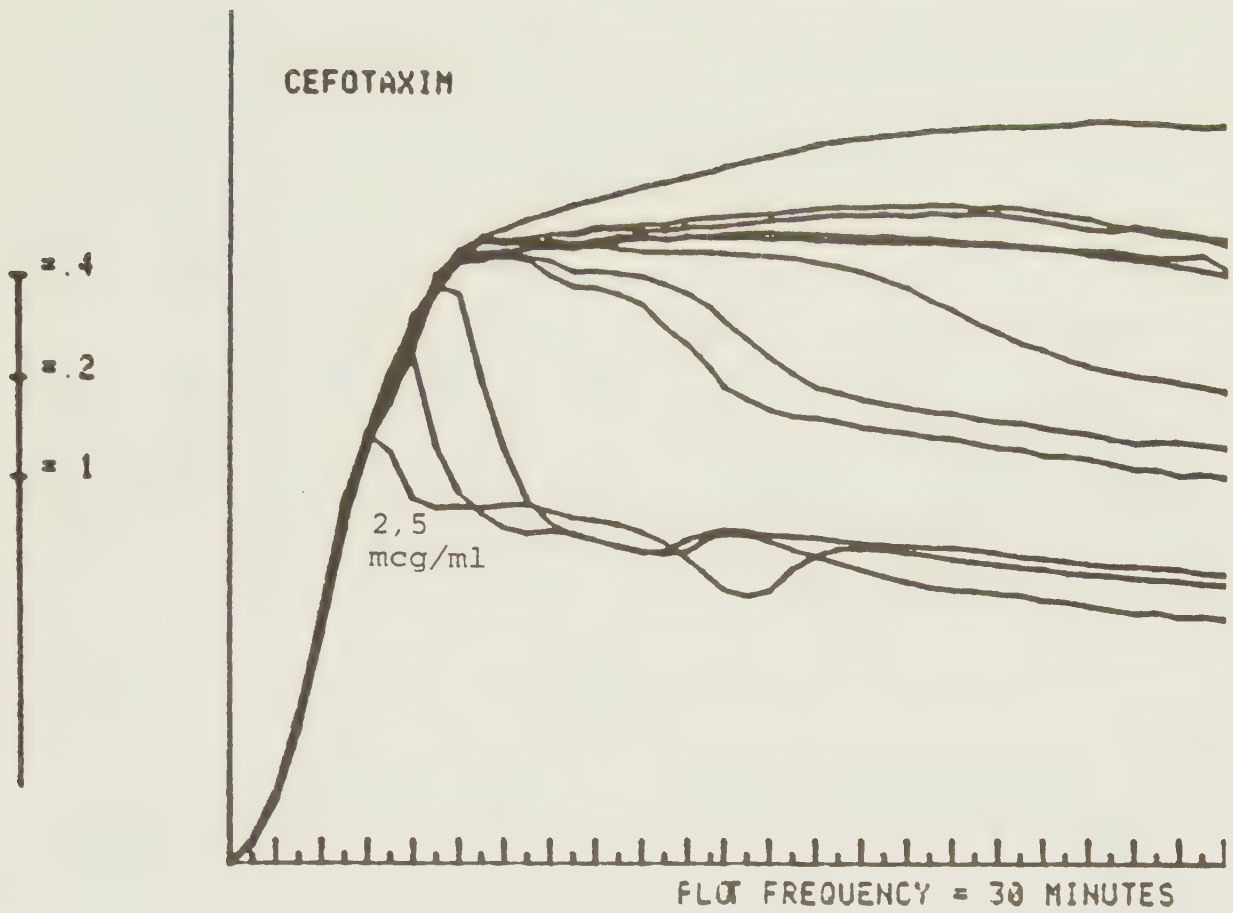


Abb. 37 Wirkung von Cefotaxim auf *Proteus mirabilis* 18
(MHK 0,06 mcg/ml) in der logarithmischen Wachstumsphase

4. D I S K U S S I O N

Moxalactam ist ein neues 1-Oxa-Betalactam Antibiotikum mit sehr hoher Aktivität gegenüber Enterobakterien. Es besitzt außerdem in vitro Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*. Vergleichende eigene in vitro Untersuchungen zeigten, daß Moxalactam hinsichtlich Aktivität und Wirkspektrum am ehesten mit Cefotaxim vergleichbar ist. Konzentrationen unter 1 mcg/ml reichten bei beiden Substanzen aus, um das Wachstum der meisten Stämme von *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus spec.* zu hemmen. Die anderen Cephalosporine benötigten weitaus höhere Konzentrationen. Andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen. (31, 1, 17 15)

Da der Wert eines neuen Antibiotikums besonders durch seine Aktivität gegenüber hoch resistenten Keimen bedingt wird, dienten zur Beurteilung von Moxalactam vor allem solche Erreger, die von anderen Cephalosporinen nicht erfaßt wurden. Bei der Auswahl des Erregerkollektivs wurden Cefoxitin-resistente Stämme besonders berücksichtigt; denn Cefoxitin ist nicht nur besonders stabil gegenüber den Betalactamasen der Enterobakterien, es ist auch von den Cephalosporinen der 3. Generation die aktivste Substanz. (23, 27) Unter den getesteten Enterobakterien fanden sich, abgesehen von der Enterobacter Gruppe, 18 Stämme, deren MHK gegenüber Cefoxitin über 16 mcg/ml lag. Fast alle diese Stämme wurden durch sehr niedrige Moxalactam- und Cefotaximkonzentrationen gehemmt, wobei beide Substanzen ähnlich hohe Aktivität zeigten.

Eine unterschiedliche Aktivität fand sich gegenüber Cefoxitin-resistenten *Proteus mirabilis* Stämmen. Hier war Moxalactam weniger aktiv als Cefotaxim, Cefuroxim, Cefamandol und Cefazolin. Moody et al. fanden bei ihren vergleichenden Untersuchungen mit Moxalactam ebenfalls eine Überlegenheit von Cefotaxim gegenüber *Proteus mirabilis*.(18)

Unsere Untersuchungen ergaben, daß alle Indol-positiven *Proteus* Stämme, darunter auch die Cefoxitin-resistenten, bereits durch sehr niedrige Substanzkonzentrationen sowohl von Moxalactam als auch von Cefotaxim gehemmt werden. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Untersucher und ist angesichts der zum Teil erheblichen Wirkungslücken von Cephalosporinen bei Indol-positiven *Proteus* Stämmen von ziemlicher Relevanz.(3, 34, 36)

Gegenüber Cefoxitin-resistenten *Enterobacter cloacae* Stämmen hat sich Moxalactam als aktivste Substanz erwiesen. 27 von 31 Stämmen konnten durch 16 mcg/ml und weniger gehemmt werden. Cefotaxim, dessen Resistenz gegenüber vielen *Enterobacter cloacae* Stämmen aus früheren Untersuchungen bekannt ist, erwies sich hier als weniger aktiv.(30) Durch 16 mcg/ml und weniger wurden 18 von 31 Stämmen gehemmt. Von den 13 Cefotaxim-resistenten Stämmen waren 5 auch gegenüber Moxalactam resistent. Da keine Stämme gefunden wurden, die nur gegenüber Moxalactam resistent waren, spricht dies für eine nur einseitige Kreuzresistenz zwischen beiden Substanzen. Somit ist Moxalactam in der Lage, die Cefotaxim - Resistenz gegenüber *Enterobacter cloacae* Stämmen in gewissem Umfang zu durchbrechen.

Diese Überlegenheit von Moxalactam wird auch von Trager et al. beschrieben, die bei ihren Untersuchungen gegenüber Gentamicin-resistenten Enterobacter Stämmen für Moxalactam eine 16-fach stärkere antibakterielle Wirkung fanden als für Cefotaxim.(29)

Die Pseudomonasaktivität von Moxalactam ist angesichts der Pseudomonaslücke von Cephalosporinen ein interessanter Aspekt der neuen Substanz. Die klassischen- aber auch die Betalactamase-stabilen Cephalosporine der 3. Generation sind bei Pseudomonas aeruginosa wirkungslos. Das erste Pseudomonas wirksame Cephalosporin, das gleichzeitig eine gute Aktivität gegenüber Enterobakterien aufweist, war das Cefotaxim. Moxalactam ist jetzt die zweite Substanz dieser Art. Im Gegensatz zu Neu et al. fanden wir hinsichtlich der Aktivitätsstärke keinen Unterschied zwischen beiden Substanzen.(26) Sie sind schwächer wirksam als Azlocillin und aktiver als Carbenicillin.(10, 37) Allerdings könnte sich die Einsaatabhängigkeit der MHK bei der klinischen Anwendung nachteilig auswirken, da unter in vivo Verhältnissen die Zahl der infektiösen Erreger nicht ausgemacht werden kann.

Ein anderes Pseudomonas wirksames Cephalosporin ist das Cefsulodin, dessen Aktivität in unserem Labor bereits intensiv untersucht wurde.(4) Wir ließen es bei unseren Versuchen als Vergleichssubstanz mitlaufen und erhielten eine Bestätigung bereits früher gefundener Ergebnisse. Cefsulodin ist aktiver als Azlocillin, Piperacillin, Moxalactam und Cefotaxim. Es besitzt jedoch im Unterschied zu beiden letztgenannten Substanzen ein sehr enges Wirkspektrum und ist daher ausschließlich zur gezielten Therapie von Pseudomonas Infektionen

geeignet. Andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen (31, 18, 15)

Zu erwähnen ist, daß Gentamicin - resistente Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae* bereits durch niedrige Konzentrationen sowohl von Moxalactam als auch von Cefotaxim gehemmt werden. (8, 9) Dies ist insofern von Bedeutung, als Gentamicin-resistente Erreger oft Träger von Mehrfachresistenzen sind, die therapeutische Probleme aufwerfen.

Moxalactam besitzt eine relativ schwache Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus*. Dies wird auch durch die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bestätigt. (1, 17, 9, 22, 16) Sie ist um 2-3 Titerstufen schlechter als die von Cefotaxim. Allerdings bleibt offen, ob die auf der Messung der MHK beruhenden Aktivitätsvergleiche den Verhältnissen in vivo entsprechen. So zeigten unsere Untersuchungen, daß die doppelte MHK von Moxalactam einen wesentlich größeren bakteriziden Effekt hervorruft als die doppelte MHK von Cefotaxim. Insgesamt ist eine klinisch relevante *Staphylococcus* Lücke bei Moxalactam in Zukunft nicht auszuschließen.

Die Untersuchungen zur Kinetik der Bakterizidie haben erwiesen, daß Moxalactam, ebenso wie Cefotaxim, eine bakterizide Substanz ist. Bezogen auf die doppelte MHK zeigt Moxalactam nicht nur gegenüber *Staphylococcus aureus* eine stärkere bakterizide Wirkung als Cefotaxim, sondern auch gegenüber *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* und *Proteus mirabilis*. Eine Erhöhung der Substanzkonzentration um mehr als das Doppelte, bzw das

Vierfache der MHK brachte keine Verbesserung der bakteriziden Wirkung. Dieses Phänomen ist auch bei Cefotaxim beschrieben worden. Dort hatte die Erhöhung der Substanzkonzentration sogar eine gewisse Verschlechterung der bakteriziden Wirkung zur Folge.(30) Einen derartigen "Eagle Effekt" konnten wir bei Moxalactam nicht feststellen.(5) Klinisch bedeutet die Dosis - Wirkungs Relation von Moxalactam, daß eine Steigerung der Substanzkonzentration nicht automatisch zu einer Steigerung der therapeutischen Wirkung führt.

Da die Bestimmung der MHK lediglich Informationen über die Interaktion zwischen Bakterium und Antibiotikum nach 18 - 24 Stunden liefert, gibt es gute Gründe zu fordern, daß zusätzlich zur MHK auch die Wirkung subinhibitorischer Konzentrationen untersucht wird. Durch turbidimetrische Registrierung erhält man wichtige Informationen über die Interaktion zwischen Bakterium und Antibiotikum während der gesamten Einwirkungszeit des Antibiotikums. Bei den durchgeführten Versuchen zeigte Moxalactam eine in etwa gleich große subinhibitorische Aktivität wie die Vergleichssubstanzen. Inaktivierungskurven, wie sie zB. aus früheren Untersuchungen bei Cefaclor bekannt sind, kamen nicht vor.(25) Hingegen sind Inaktivierungsvorgänge bei Cefotaxim nicht auszuschließen.

Die antibakterielle Aktivität von Moxalactam läßt sich im Wachstum - stop Versuch durch höhere Konzentrationen wesentlich steigern. Dies gilt auch für Cefotaxim. Bei E. coli 6363 benötigten wir von beiden Substanzen die tausendfache MHK, um jeweils einen optimalen Wachstumsstop zu erreichen. Bei einem Klebsiella Stamm betrug die MOK von Moxalactam eben-

fals das 1000-fache der MHK; die von Cefotaxim war 160 Mal größer als die entsprechende MHK. Interessant sind die Ergebnisse gegenüber *Proteus* Stämmen. Die MOK von Moxalactam gegenüber Indol positiven *Proteus* Stämmen war 40 - 160 Mal größer als die jeweilige MHK. Cefotaxim hatte gegenüber diesen Erregern keine Aktivität im Wachstum - stop Versuch. Umgekehrt verhielt es sich bei *Proteus mirabilis* 18. Hier betrug die MOK von Cefotaxim die 10 - 83 fache MHK, während Moxalactam überhaupt keine Aktivität zeigte. Insgesamt ist festzustellen, daß Moxalactam und Cefotaxim die in einer früheren Arbeit beschriebene gute Aktivität von Cefazolin im Wachstum - stop Versuch nicht erreichen. (26)

Moxalactam hat sich bei unseren Untersuchungen als eine Substanz mit hoher Aktivität und guten bakteriziden Eigenschaften gegenüber Enterobakterien erwiesen. Ihr Wirkungsspektrum erfaßt die klinisch relevanten Erreger, darunter auch Problemkeime, die gegenüber den Betalactamase-stabilen Cephalosporinen der 3. Generation resistent sind. Die in vitro Aktivität von Moxalactam ist durchaus mit der von Cefotaxim vergleichbar. Die neue Substanz erfüllt die Basisparameter für eine erfolgreiche Anwendung in der Klinik. Die Wirkung auf Cefotaxim-resistente *Enterobacter cloacae* Stämme bedeutet eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums. Die gute Aktivität gegenüber *Bacteroides fragilis* ist ein weiterer positiver Aspekt dieser Substanz. (11, 2) Die Staphylococccen Lücke und die Alkoholintolleranz können jedoch den Wert von Moxalactam schmälern. Die Wirkungslücke dürfte zur Konsequenz haben, daß Moxalactam oft in Kombination mit anderen Substanzen gegeben wird.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die nach der Agar-Verdünnungsmethode durchgeführten Bestimmungen der MHK von Moxalactam gegenüber 239 klinisch isolierten Erregern ergaben für die meisten Enterobakterien Werte unter 1 mcg/ml. Deutlich schwächer war die Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*. Veränderungen der Keimeinsaat wirkten sich nur unwesentlich auf die MHK Werte aus.

Vergleichende Untersuchungen zeigten, daß Moxalactam durchaus mit dem sehr breit wirkenden Cefotaxim vergleichbar ist. Beide Substanzen sind gegenüber Enterobakterien um ein Vielfaches aktiver als die Vergleichssubstanzen. Ihre Aktivität erstreckt sich auch auf die meisten Stämme, die von anderen Cephalosporinen, darunter auch Cefoxitin, nicht erfaßt werden. Eine Ausnahme bildeten die Cefoxitin-resistenten *Proteus mirabilis* Stämme, die auch gegenüber Moxalactam resistent waren. Wie das Cefotaxim, so besitzt auch Moxalactam in vitro Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*. Allerdings sind andere neue Betalactam Antibiotika, insbesondere Cefsulodin bei *Pseudomonas aeruginosa* die eindeutig aktiveren Substanzen.

Ein wichtiger Unterschied zwischen Moxalactam und Cefotaxim bestand in der Wirkung auf *Enterobacter cloacae*. Hier war Moxalactam das überlegene Antibiotikum; es war in der Lage einen Teil der Cefotaxim-resistenten Stämme in Konzentrationen bis 16 mcg/ml zu hemmen. Bei *Staphylococcus aureus* hingegen war Moxalactam die Substanz mit den höchsten MHK Werten. Allerdings ergaben die mit der Membranfilter Methode durchgeführten Bakterizidie Untersuchungen, daß 8 mcg/ml (2XMHK) Moxalactam bei *Staphylococcus aureus* zu einer deutlich stärker ausgeprägten Bakterizidie führen als 2 mcg/ml (2XMHK) Cefotaxim.

Auch die untersuchten Enterobakterien wurden durch Moxalactam schneller abgetötet als durch Cefotaxim. Konzentrationen, die größer als die doppelte-, bzw. vierfache MHK waren, konnten die Abtötungsrate nicht wesentlich steigern.

Die Subinhibitions- und Wachstum-stop Versuche wurden mit dem MS-2 Research Gerät (Abbott) durchgeführt. Moxalactamkonzentrationen, die vier Mal kleiner als die MHK waren, konnten das Wachstum der meisten Erreger gegenüber der Wachsumskontrolle deutlich verzögern. Inaktivierungskurven ließen sich bei Moxalactam nicht nachweisen. In den Wachstum-stop Versuchen ließ sich die antibakterielle Aktivität von Moxalactam durch höhere Wirkstoffkonzentrationen, die zT. über die 1000-fache MHK hinausgingen, wesentlich steigern.

Insgesamt erfüllt die neue Substanz die Basisparameter für eine erfolgreiche Anwendung in der Klinik. Für eine Kreuzresistenz mit Aminoglykosiden boten sich keine Anhaltspunkte. Bei der Behandlung von schweren Infektionen mit hochresistenten Keimen stellt Moxalactam eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums dar.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) Barry, A. L., Thornsberry, C., Jones, R. N., Gerlach, H. :
In vitro evaluation of LY127935 (6059-S) compared to eleven related beta lactam compounds and three aminoglycsides.
Program and abstracts, 11th. international congress of chemotherapie and 19th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (2) Borobio, M. V., Aznar, J., Jamenez, R., Garcia, F., Perea, E. J. :
Comparative in vitro activity of 1-oxa- β -lactam (LY127935) and Cefoperazone with other β -lactam antibiotics against anaerobic bacteria.
Antimicrob. Agents Chemother. , 17, (1980), 129
- (3) Brodey, M. V., Craig, W. A., Kunin, C. M. :
LY127935 and Cefoperazone Na (T-1551): two β -lactam antibiotics with anti-Pseudomonas activity.
Program and abstracts, 11th. international congress of chemotherapie and 19th. interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (4) Busch, W. :
Untersuchungen über die antibakterielle Aktivität von Cefsulodin
Dissertation, Frankfurt/M, 1980
- (5) Eagle, H., Fleischmann, R., Musselmann, A. P. :
The rate of bactericidal action of Penicillin in vitro as a function of its concentration and its paradoxically reduced activity at high concentration against certain organisms
J. Exp. Med. 88, (1948), 99

- (6) Grimm, H.:
Vergleichende Testungen der Wirksamkeit der neuen
β-Lactam- und Aminoglycosid Antibiotika.
Klinikerzt 8, (1979), 185
- (7) Grimm, H.:
In vitro Vergleich neuer β-Lactam Antibiotika bei
Gentamicin resistenten Erregern und Darstellung der
Cefoxitin Regressionsrate.
Infection 7, (1979), Suppl. 1, 57
- (8) Hall, W. H., Opfer, B., Gerding, D. N.:
Cūmparative antibacterial activity of the cephalosporins
LY127935, HR-756 and T-1551.
Program and abstracts, 11th international congress of
chemotherapie and 19th interscience conference on anti-
microbial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (9) Hall, W. H., Opfer, B., Gerding, D. N.:
Comparative activities of the oxa-β-lactam LY127935,
Cefotaxime, Cefoperazone, Cefamandole and Ticarcillin
against multiply resistant gram-negative bacilli.
Antimicrob. Agents Chemother., 17, (1980), 273
- (10) Jorgensen, J. H., Crawford, S. A., Alexander, G. A.:
The in vitro activities of Cefotaxime (HR-756) and
LY127935 against Pseudomonas aeruginosa and other
non-fermentative or oxidase-positive gram-negative
bacilli.
Program and abstracts, 11th international congress of
chemotherapie, 19th interscience conference on anti-
microbial agents and chemotherapie, Boston, 1979

- (11) Jorgensen, J. H., Crawford, S. A., Alexander, G. A.:
Comparison of LY127935 and Cefotaxime for in vitro
activity against anaerobic bacteria.
Program and abstracts, 11th international congress of
chemotherapie, 19th interscience conference on anti-
bacterial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (12) Kindler, J., Horsch, S., Lienemann, S., Fassal, H.,
Moecke, D., Stille, W.:
Antibakterielle Therapie mit Cefamandol im Intensiv-
pflegebereich.
Klinikarzt 8, (1979), 869
- (13) Klein, P.:
Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen
Laboratoriumspraxis.
Springer Verlag, Berlin, 1957
- (14) Knothe, H., Lauer, B.:
Die mikrobiologische Aktivität von Cephalothin, Cepha-
lexin, Cephacetril, Cephradin, Cephezolin und
Cephmandol.
In: Siegenthaler, W., Gmachel, E. (Hrsg.)
Cephalosporin - Symposium 1973, Urban & Schwarzenberg,
München, Berlin, Wien, 1974
- (15) Lang, S. D., Edwards, D. J., Durack, D. T.:
Comparison of Cefoperazone, Cefotaxime, and Moxa-
lactam (LY127935) against aerobic gram-negative bacilli.
Antimicrob. Agents Chemother., 17, (1980), 488
- (16) Malottke, R.:
Bakteriologische Untersuchungen mit einem neuen halb-
synthetischen Oxy-Beta-Laktam Antibiotikum LY127935
Infection 8, (1980), 43

- (17) Martinez-Beltran, J., Ledesma, M. A., Loza, E.,
 Bouza, E., Baquero, F.:
 In vitro activity of the new cephalosporins HR-756,
 LY127935, and T-1551.
 Program and abstracts, 11th international congress of
 chemotherapie, 19th interscience conference on anti-
 microbial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (18) Moody, M. R., Morris, M. J., Young, V., Schimpff, S. C.:
 Comparison of four anti-pseudomonas cephalosporin-like
 antibiotics with cephalothin.
 Program and abstracts, 11th international congress
 of chemotherapie, 19th interscience conference on anti-
 microbial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (19) Neu, H. C., Aswapokee, N., Fu, K. P., Aswapokee, P.:
 Antibacterial activity of a new 1-oxa-cephalosporin
 compound compared with that of other β -lactam compounds.
 Antimicrob. Agents Chemother. 16, (1979), 141
- (20) Oberzill, W.:
 Mikrobiologische Analytik.
 Verlag Hans Carl, Nürnberg, 1967
- (21) Pulverer, G.:
 Situationsbericht zur Resistenzlage der klinisch
 wichtigsten Erreger in der Bundesrepublik.
 In Siegenthaler, W., Gmachel, E., (Hrsg.)
 Cephalosporin-Symposium 1973, Urban & Schwarzenberg
 München, Berlin, Wien, 1974
- (22) Reimer, L. G., Mirett, S., Reller, L. B.:
 Comparison of in vitro activity of Moxalactam
 (LY127935) with Cefazolin, Amikacin, Tobramycin,
 Carbenicillin, Piperacillin and Ticarcillin
 against 420 blood culture isolates.
 Antimicrob. Agents Chemother., 17, (1980), 412

- (23) Richmond, M. H., Wotton, S.:
Comparative study of seven cephalosporins: susceptibility to betalactamases and ability to penetrate the surface layers of *Escherichia coli*.
Antimicrob. Agents Chemother. 10, (1976), 219
- (24) Shah, P. M.:
Untersuchungen über die Kinetik der Bakterizidie bei Enterobakterien.
Dissertation, Frankfurt/M, 1971
- (25) Shah, P. M., Staszewski, S.:
Subinhibitorische Aktivität von Cefaclor und Cephalexin.
Infection 7, Supl.6, (1979), 543
- (26) Shah, P. M., Helm, E. B., Stille, W.:
Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität von Cefazolin.
Infection 2, (1974), 18
- (27) Shah P. M.:
Die lückenlose Breitspektrum-Therapie als neues Konzept der antibakteriellen Chemotherapie.
Habilitationsschrift, Frankfurt/M, 1979
- (28) Stille, W.:
Neuere Antibiotika.
In Simon, C., v. Loewenich, V. (Hrsg.)
Bücherei des Pädiaters, Heft 80, Enke Verlag, Stuttgart, 1978

- (29) Trager, G. M., White, G. W., Zimelis, V. M.,
Bryk, D. A., Panwalker, A. P.:
In vitro comparison of three new β -lactam agents:
HR-756, LY127935, and T-1551.
Program and abstracts, 11th international congress
of chemotherapie, 19th interscience conference
on antimicrobial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (30) Troche, G.:
Vergleichende in vitro Untersuchungen über die
antibakterielle Aktivität von Cefotaxim.
Dissertation, Frankfurt/M, 1980
- (31) Verbist, L.:
Antibacterial activity of 6059-S, a new 1-oxa-cephem,
against clinical isolates of enterobacteriaceae and
non-fermenters.
Program and abstracts, 11th international congress
of chemotherapie, 11th interscience conference on
antimicrobial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (32) Vömel, W.:
Experimentelle Grundlagen der Entwicklung antibakterieller
Chemotherapeutika.
Therapiewoche 15, (1965), 1081
- (33) Washington, J. A., Barry, A. L.:
Dilution test procedures.
In: Lenette, E. H., Spaulding, E. H., Truant, J. P.,
(ed.)
Manual of clinical microbiology, Washington D. C., 1974
- (34) Weaver, S. S., LeBlanc, B. M., Bodey, G. P.:
In vitro studies of 1-oxacephalosporin (LY127935),
a new beta-lactam antibiotic.
Antimicrob. Agents Chemother. 17, (1980), 92

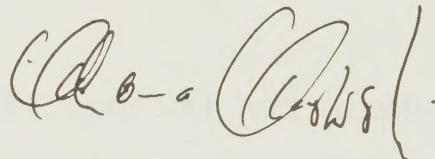
- (35) Williams, R. J., Williams, J. D.:
Activity of three cephalosporins and an oxa-beta-lactam
against *Pseudomonas aeruginosa*.
Program and abstracts, 11th international congress
of chemotherapie, 19th interscience conference on
antimicrobial agents and chemotherapie, Boston, 1979
- (36) Yoshida, T., Matsuura, S., Mayama, M., Kameda, Y.,
Kuwahra, S.:
Moxalactam (6059-S), a novel 1-oxa-beta-lactam with
an expanded antimicrobial spectrum: laboratory evaluation.
Antimicrob. Agents Chemother. 17, (1980), 302
- (37) Yu, V. L., Vickers, R. M., Zuravleff, J. J.:
Comparative susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa*
to 1-oxacephalosporin (LY127935) and eight other anti-
pseudomonal antimicrobial agents (old and new)
Antimicrob. Agents Chemother. 17, (1980), 96

7. L E B E N S L A U F

Ich wurde am 14. März 1951 in Jaffo/Tel-Aviv (Israel) geboren. Von 1957 bis 1960 besuchte ich in Ramat-Gan die Volksschule. Im Jahre 1960 kam ich mit meinen Eltern nach Deutschland. In Neu-Isenburg besuchte ich die dortige Volksschule. 1962 wechselte ich in die Neu-Isenburger Goetheschule, wo ich 1970 im neu-sprachlichen Zweig die Reifeprüfung ablegte.

Im Jahre 1970 begann ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main mit dem Studium der Philosophie, Gesellschaftswissenschaften und Neuere Philologien. Im Wintersemester 75/76 wechselte ich in den Fachbereich Humanmedizin über. Hier legte ich im August 1977 das Physikum ab. Ein Jahr später bestand ich den ersten Abschnitt der aerztlichen Prüfung und im August 1980 den zweiten Abschnitt. Zur Zeit absolviere ich das praktische Jahr und habe vor, im Sommersemester 1981 den dritten Teil des Staatsexamens abzulegen.

Frankfurt/Main, den 14. 3. 1981

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Schlomo Staszewski' in a stylized, cursive script.

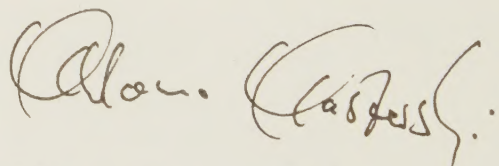
(Schlomo Staszewski)

8. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die in dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Vergleichende in vitro Untersuchungen über die antibakterielle Aktivität von Moxalactam" im Zentrum der inneren Medizin in der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. W. Stille mit Unterstützung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. P. M. Shah ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 14. März 1981



(Schlomo Staszewski)

